(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109862906 A
(43)申请公布日 2019.06.07

(21)申请号 201780064008.6
(22)申请日 2017.08.17
(30)优先权数据
62/375,989 2016.08.17 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2019.04.17
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/IL2017/050920 2017.08.17
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2018/033927 EN 2018.02.22
(71)申请人 安提拉生物有限公司
地址 以色列耶路撒冷市
(72)发明人 格雷戈里·布雷斯坦
阿里尔·罗斯纳
飞利浦·M·施瓦提兹
希勒尔·加利泽
(74)专利代理机构 上海翼胜专利商标事务所（普通合伙）31218
代理人 翟羽
(51)Int.Cl.
A61K 38/29(2006.01)
A61K 9/20(2006.01)
A61P 19/10(2006.01)
A61P 19/08(2006.01)
A61K 31/195(2006.01)

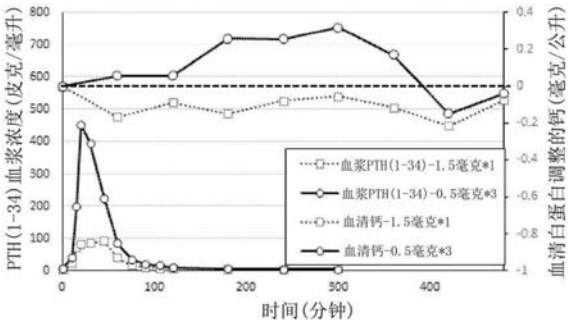
权利要求书4页 说明书57页 附图4页

(54)发明名称

用于口服的活性剂的制剂

(57)摘要

本发明公开多种药物组合物，包含一治疗活性剂以及一吸收促进剂，如NAC、NAD、5-CNAC、4-MOAC、4-CNAB或其盐类，用于治疗可由所述治疗活性剂治疗的病症。多个所述组合物用于两种或多种单位剂型的同时口服给药，其共同形成一治疗有效剂量的所述治疗活性剂及一有效剂量的所述吸收促进剂。本发明还提供了包含两种或更多种单位剂型的多种多剂量组合物。



CN 109862906 A

1.一种药物组合物的多单位剂型,其特征在于:所述多单位剂型包含:

至少两种离散的单位剂型,通过一包覆物及/或基质而彼此结合,所述单位剂型的每一种包含一治疗活性剂及一吸收促进剂,所述单位剂型共同包含一治疗有效剂量的所述治疗活性剂及一有效剂量的所述吸收促进剂,其中所述包覆物及/或基质被配制成在口服给药后立即释放所述单位剂型,并且其中所述吸收促进剂选自由NAC(8-N-(2-羟基苯甲酰基)氨基辛酸酯)、NAD(10-N-(2-羟基苯甲酰基)氨基癸酸)、5-CNAC(8-N-(5-氯水杨酰基)氨基辛酸)、4-MOAC(8-N-(2-羟基-4-甲氧基苯甲酰基)氨基辛酸)、4-CNAB(4-N-(2-羟基-4-氯苯甲酰基)氨基丁酸)及其盐类所组成的群组。

2.如权利要求1所述的多单位剂型,其特征在于:所述多单位剂型能够在胃液及/或唾液中分解,从而释放所述单位剂型。

3.如权利要求2所述的多单位剂型,其特征在于:所述在胃液中的分解是在不超过5分钟内完成。

4.如权利要求1至3任一项所述的多单位剂型,其特征在于:所述包覆物及/或基质可溶于胃液及/或唾液中。

5.如权利要求4所述的多单位剂型,其特征在于:所述包覆物及/或基质在不超过5分钟内溶解在胃液中。

6.如权利要求1至5任一项所述的多单位剂型,其特征在于:所述包覆物及/或基质包含一分解剂。

7.如权利要求1至6任一项所述的多单位剂型,其特征在于:所述多单位剂型包含3至10个所述离散的单位剂型。

8.如权利要求1至7任一项所述的多单位剂型,其特征在于:口服给予所述多单位剂型后,所述治疗活性剂的一最大血浆浓度(Cmax)的特征为一受试者间变异系数小于100%。

9.如权利要求1至8任一项所述的多单位剂型,其特征在于:口服给予所述多单位剂型后,所述治疗活性剂的一最大血浆浓度(Cmax)的特征为一受试者间变异系数小于所述治疗活性剂在口服给予另一单位剂型后的一最大血浆浓度(Cmax)的一受试者间变异系数至少20%,所述另一单位剂型由具有与所述离散的单位剂型完全相同的组合物的一单一的单位剂型组成。

10.如权利要求1至9任一项所述的多单位剂型,其特征在于:口服给予所述多单位剂型后,所述治疗活性剂的一血浆浓度曲线下面积(AUC)的特征为一受试者间变异系数小于100%。

11.如权利要求1至10任一项所述的多单位剂型,其特征在于:口服给予所述多单位剂型后,所述治疗活性剂的一血浆浓度曲线下面积(AUC)的特征为一受试者间变异系数小于所述治疗活性剂在口服给予另一单位剂型后的一血浆浓度曲线下面积(AUC)的一受试者间变异系数的至少20%,所述另一单位剂型由具有与所述离散的单位剂型完全相同的组合物的一单一的单位剂型组成。

12.如权利要求1至11任一项所述的多单位剂型,其特征在于:口服给予多单位剂型后,所述治疗活性剂的一最大血浆浓度(Cmax)大于在口服给予另一单位剂型后所述治疗活性剂的最大血浆浓度(Cmax)的至少20%,所述另一单位剂型由具有与所述离散的单位剂型完全相同的组合物的一单一的单位剂型组成。

13.如权利要求1至12任一项所述的多单位剂型，其特征在于：口服给予所述多单位剂型后，所述治疗活性剂的一血浆浓度曲线下面积(AUC)大于所述治疗活性剂在口服给予另一单位剂型后的一血浆浓度曲线下面积(AUC)的至少20％，所述另一单位剂型由具有与所述离散的单位剂型完全相同的组合物的一单一的单位剂型组成。

14.如权利要求1至13任一项所述的多单位剂型，其特征在于：所述吸收促进剂包含NAC或其盐类。

15.如权利要求1至14任一项所述的多单位剂型，其特征在于：至少50重量百分比的多个所述单位剂型由所述吸收促进剂组成。

16.如权利要求1至15任一项所述的多单位剂型，其特征在于：在所述至少两种单位剂型中总共包含至少50毫克的所述吸收促进剂。

17.如权利要求1至16任一项所述的多单位剂型，其特征在于：在所述多单位剂型中所述治疗活性剂的所述治疗有效剂量的一用量范围为100至3000微克。

18.如权利要求1至17任一项所述的多单位剂型，其特征在于：用于治疗有需求的一受试者可被口服给予所述治疗活性剂所治疗的一病症。

19.一种药物组合物的单位剂型，其特征在于：所述单位剂型包含一治疗活性剂与一吸收促进剂，用于治疗可由所述治疗活性剂治疗的一病症，所述治疗包括同时口服给予至少两种的所述单位剂型，其中至少两种的所述单位剂型共同包含一治疗有效剂量的所述治疗活性剂及一有效剂量的所述吸收促进剂，并且其中所述吸收促进剂选自由NAC(8-N-(2-羟基苯甲酰基)氨基辛酸酯)、NAD(10-N-(2-羟基苯甲酰基)氨基癸酸)、5-CNAC(8-N-(5-氯水杨酰基)氨基辛酸)、4-MOAC(8-N-(2-羟基-4-甲氧基苯甲酰基)氨基辛酸)、4-CNAB(4-N-(2-羟基-4-氯苯甲酰基)氨基丁酸)及其盐类所组成的群组。

20.如权利要求19所述的单位剂型，其特征在于：所述治疗包括同时口服3至10种所述单位剂型。

21.如权利要求19至20任一项所述的供使用的单位剂型，其特征在于：在所述同时口服后，所述治疗活性剂的一最大血浆浓度(Cmax)的特征为一受试者间变异系数小于100％。

22.如权利要求19至21任一项所述的供使用的单位剂型，其特征在于：在所述同时口服至少两种所述单位剂型后，所述治疗活性剂的一最大血浆浓度(Cmax)的特征为一受试者间变异系数小于所述治疗活性剂在口服给予一单一的单位剂型后的一最大血浆浓度(Cmax)的一受试者间变异系数至少20％，所述单一的单位剂型具有与所述至少两种所述单位剂型完全相同的组合物。

23.如权利要求19至22任一项所述的供使用的单位剂型，其特征在于：在所述同时口服后，所述治疗活性剂的一血浆浓度曲线下面积(AUC)的特征为一受试者间变异系数小于100％。

24.如权利要求19至23任一项所述的供使用的单位剂型，其特征在于：在所述同时口服至少两种所述单位剂型后，所述治疗活性剂的一血浆浓度曲线下面积(AUC)的特征为一受试者间变异系数小于所述治疗活性剂在口服给予一单一的单位剂型后的一血浆浓度曲线下面积(AUC)的一受试者间变异系数的至少20％，所述单一的单位剂型具有与所述至少两种所述单位剂型完全相同的组合物。

25.如权利要求19至24任一项所述的供使用的单位剂型，其特征在于：在所述同时口服

至少两种所述单位剂型后,所述治疗活性剂的一最大血浆浓度(Cmax)大于在口服给予一单一的单位剂型后所述治疗活性剂的最大血浆浓度(Cmax)的至少20%,所述单一的单位剂型具有与所述至少两种所述单位剂型完全相同的组合物。

26.如权利要求19至25任一项所述的供使用的单位剂型,其特征在于:在所述同时口服至少两种所述单位剂型后,所述治疗活性剂的一血浆浓度曲线下面积(AUC)大于所述治疗活性剂在口服给予一单一单位剂型后的一血浆浓度曲线下面积(AUC)的至少20%,所述单一单位剂型具有与所述至少两种所述单位剂型完全相同的组合物。

27.如权利要求19至26任一项所述的供使用的单位剂型,其特征在于:所述吸收促进剂包含NAC或其盐类。

28.如权利要求19至27任一项所述的供使用的单位剂型,其特征在于:至少50重量百分比的所述单位剂型由所述吸收促进剂组成。

29.如权利要求19至28任一项所述的供使用的单位剂型,其特征在于:在所述至少两种单位剂型中总共包含至少50毫克的所述吸收促进剂。

30.如权利要求19至29任一项所述的供使用的单位剂型,其特征在于:所述治疗活性剂的所述治疗有效剂量的一用量范围为100至3000微克。

31.如权利要求18至30任一项所述的多单位剂型或供使用的单位剂型,其特征在于:所述治疗包括降低所述治疗活性剂的血浆浓度的Cmax及/或AUC的一可变性。

32.如权利要求18至31任一项所述的多单位剂型或供使用的单位剂型,其特征在于:所述治疗包括增加所述治疗活性剂的Cmax及/或生物利用率。

33.如权利要求1至17任一项所述的多单位剂型或如权利要求18至32任一项所述的多单位剂型或供使用的单位剂型,其特征在于:所述治疗活性剂具有一分子量的一范围为0.5千道尔顿至100千道尔顿。

34.如权利要求1至17任一项所述的多单位剂型或如权利要求18至32任一项所述的多单位剂型或供使用的单位剂型,其特征在于:所述治疗活性剂是BCS类III型药剂。

35.如权利要求1至17任一项所述的多单位剂型或如权利要求18至32任一项所述的多单位剂型或供使用的单位剂型,其特征在于:所述治疗活性剂是多肽。

36.如权利要求35所述的多单位剂型或供使用的单位剂型,其特征在于:所述多肽选自副甲状腺素及其片段。

37.如权利要求35所述的多单位剂型或供使用的单位剂型,其特征在于:所述多肽包含特立帕肽。

38.一种药物组合物的单位剂型,其特征在于:所述单位剂型包含:少于200微克的副甲状腺素或其一片段;以及一吸收促进剂,其中所述吸收促进剂选自由NAC(8-N-(2-羟基苯甲酰基)氨基辛酸酯)、NAD(10-N-(2-羟基苯甲酰基)氨基癸酸)、5-CNAC(8-N-(5-氯水杨酰基)氨基辛酸)、4-MOAC(8-N-(2-羟基-4-甲氧基苯甲酰基)氨基辛酸)、4-CNAB(4-N-(2-羟基-4-氯苯甲酰基)氨基丁酸)及其盐类所组成的群组。

39.如权利要求38所述的单位剂型,其特征在于:所述单位剂型用于治疗可由所述副甲状腺素或其一片段所能治疗的一病症,所述治疗包括同时口服给予至少两种所述单位剂型,其中所述至少两种所述单位剂型共同包含:一治疗有效剂量的所述副甲状腺素或其片段;及一有效剂量的所述吸收促进剂。

40.一种药物组合物的单位剂型，其特征在于：所述单位剂型包含：副甲状腺素或其一片段；以及一吸收促进剂，所述单位剂型用于治疗可由所述副甲状腺素或其一片段所能治疗的一病症，所述治疗包括同时口服给予至少两种所述单位剂型，其中所述至少两种所述单位剂型共同包含：一治疗有效剂量的所述副甲状腺素或其片段；及一有效剂量的所述吸收促进剂，并且其中所述吸收促进剂选自由NAC(8-N-(2-羟基苯甲酰基)氨基辛酸酯)、NAD(10-N-(2-羟基苯甲酰基)氨基癸酸)、5-CNAC(8-N-(5-氯水杨酰基)氨基辛酸)、4-MOAC(8-N-(2-羟基-4-甲氧基苯甲酰基)氨基辛酸)、4-CNAB(4-N-(2-羟基-4-氯苯甲酰基)氨基丁酸)及其盐类所组成的群组。

41.如权利要求40所述的供使用的单位剂型，其特征在于：所述单位剂型包含50至1000微克的所述副甲状腺素或其片段。

42.如权利要求39至41任一项所述的供使用的单位剂型，其特征在于：所述可由所述副甲状腺素或其一片段所能治疗的病症选自副甲状腺素功能减退症、骨质疏松症以及与骨折及/或骨缺损相关的医学病症所组成的群组。

43.一种试剂盒，其特征在于：所述试剂盒包含多套的至少两种单位剂型，所述单位剂型包含一治疗活性剂和一吸收促进剂，其中所述至少两种所述单位剂型共同包含一治疗有效剂量的所述治疗活性剂及一有效剂量的所述吸收促进剂，并且其中所述吸收促进剂选自由NAC(8-N-(2-羟基苯甲酰基)氨基辛酸酯)、NAD(10-N-(2-羟基苯甲酰基)氨基癸酸)、5-CNAC(8-N-(5-氯水杨酰基)氨基辛酸)、4-MOAC(8-N-(2-羟基-4-甲氧基苯甲酰基)氨基辛酸)、4-CNAB(4-N-(2-羟基-4-氯苯甲酰基)氨基丁酸)及其盐类所组成的群组。

44.如权利要求43所述的试剂盒，其特征在于：所述多套是个别包装在所述试剂盒中。

45.如权利要求43至44任一项所述的试剂盒，其特征在于：所述试剂盒更包括用于在所述多套中的一个或多个进行同时口服所述单位剂型的多个说明指示。

46.一种治疗有需求的一受试者的通过口服施用一治疗活性剂可被治疗的一病症的方法，其特征在于：所述方法包括口服给予所述受试者如权利要求1至17中任一项所述的多单位剂型。

47.一种治疗有需求的一受试者的通过口服施用一治疗活性剂可被治疗的一病症的方法，其特征在于：所述方法包括同时口服施用至少两种药物组合物单位剂型，所述单位剂型的每一种包含所述治疗活性剂及一吸收促进剂，所述单位剂型共同包含一治疗有效剂量的所述治疗活性剂及一有效剂量的所述吸收促进剂，其中所述吸收促进剂选自由NAC(8-N-(2-羟基苯甲酰基)氨基辛酸酯)、NAD(10-N-(2-羟基苯甲酰基)氨基癸酸)、5-CNAC(8-N-(5-氯水杨酰基)氨基辛酸)、4-MOAC(8-N-(2-羟基-4-甲氧基苯甲酰基)氨基辛酸)、4-CNAB(4-N-(2-羟基-4-氯苯甲酰基)氨基丁酸)及其盐类所组成的群组。

48.如权利要求47所述的方法，其特征在于：所述方法更包括降低所述治疗活性剂的血浆浓度的Cmax及/或AUC的一可变性。

49.如权利要求47所述的方法，其特征在于：所述方法更包括增加所述治疗活性剂的Cmax及/或生物利用率。

用于口服的活性剂的制剂

[0001] 技术领域及背景技术

[0002] 在本发明的一些实施例中，本发明是有关于药物传送，更具体地但非限定地，是有关于一种用于口服给药治疗活性剂的制剂及/或系统。

[0003] 由于消化系统中肽及/或蛋白质的降解以及大分子的吸收差，肽及/或蛋白质药物的口服给药是有问题的。

[0004] 美国专利申请公开号US 2007/0087957描述了用于口服施用蛋白质的组合物，所述组合物包含蛋白质和ω-3脂肪酸，以及这些组合物用于口服施用胰岛素的用途。

[0005] Qi及Ping[微胶囊期刊，2004、21:37-45]描述了用SNAC(8-N-(2-羟基苯甲酰基)氨基辛酸钠)给予含有胰岛素的肠溶微球。肠溶微球用于保护胰岛素免受胃和小肠的消化酶的影响，并且SNAC用于增强吸收。

[0006] 美国专利申请公开号US 2011/0142800描述了用于口服蛋白质的组合物，其包含分子量高达100,000道尔顿的蛋白质、蛋白酶抑制剂及吸收增强剂，例如SNAC、N-(10-[2-羟基苯甲酰基]氨基)癸酸(SNAD)、8-[N-(2-羟基-4-甲氧基苯甲酰基)氨基]辛酸(4-MOAC)、8-[N-(2-羟基-5-氯苯甲酰基)氨基]辛酸(5-CNAC)以及4-[(4-氯-2-羟基-苯甲酰基)氨基]丁酸(4-CNAB)及其钠盐。

[0007] 美国专利号US 8,110,547描述了用于口服给予副甲状腺激素(PTH)的组合物。所述组合物包含PTH或其片段或类似物，以及传送剂，例如4-MOAC、SNAC、SNAD、5-CNAC及4-CNAB。

[0008] 副甲状腺激素(PTH)由副甲状腺分泌，为含有84个氨基酸的多肽类。PTH通过增强骨骼中钙的释放(骨骼吸收)和增强肠道中钙的吸收来调节血清钙含量。

[0009] 特立帕肽是人类PTH(PTH(1-34))的前34个氨基酸的重组形式，用于治疗骨质疏松症。每天一次皮下注射一次，剂量为20微克[Riek及Towler，MO医学期刊，2011，108:118-123]。

[0010] 已公开的是PTH(包括PTH(1-34))可增强骨骼生长，只要其为间歇给药，循环含量在3小时内恢复到对照含量[Martin，骨骼医学期刊，2014，21:8-20]。相反地，PTH水平持续升高会通过增强骨骼吸收来消耗骨骼。

[0011] 其他背景技术包括Qi等人，[ACTA医药报导，2004，39:844-848]；专利合作条约PCT/IL2016/050151、PCT/IL2016/050152、PCT/IL2016/050153、PCT/IL2016/050154及PCT/IL2016/050155；世界知识产权组织专利公开WO 00/50386、WO 01/32130、WO 01/32596、WO 03/045306、WO 03/045331、WO 2006/076692、WO 2007/121471、WO2010/020978及WO2012/080471；日本专利申请号JP 2005281231及JP 2006111558；以及美国专利申请公开号US 2006/0234913及US 2013/0224300。

发明内容

[0012] 根据本发明的一些实施例的一目的，提供了一种药物组合物多单位剂型，所述药物组合物包含：至少两种通过包覆物及/或基质彼此结合的离散单位剂型，所述单位剂型的

每一种包含一治疗活性剂及一吸收促进剂，所述单位剂型共同包含一治疗有效剂量的所述治疗活性剂及一有效剂量的所述吸收促进剂，其中所述包覆物及/或基质被配制成在口服给药后立即释放所述单位剂型，并且其中所述吸收促进剂选自由NAC(8-N-(2-羟基苯甲酰基)氨基辛酸酯)、NAD(10-N-(2-羟基苯甲酰基)氨基癸酸)、5-CNAC(8-N-(5-氯水杨酰基)氨基辛酸)、4-MOAC(8-N-(2-羟基-4-甲氧基苯甲酰基)氨基辛酸)、4-CNAB(4-N-(2-羟基-4-氯苯甲酰基)氨基丁酸)及其盐类所组成的群组。

[0013] 根据本文描述的任何实施例中的一些，所述多单位剂型能够在胃液及/或唾液中分解，从而释放所述单位剂型。

[0014] 根据本文描述的任何实施例中的一些，所述在胃液中的分解是在不超过5分钟内完成。

[0015] 根据本文描述的任何实施例中的一些，所述包覆物及/或基质可溶于胃液及/或唾液中。

[0016] 根据本文描述的任何实施例中的一些，所述包覆物及/或基质在不超过5分钟内溶解在胃液中。

[0017] 根据本文描述的任何实施例中的一些，所述包覆物及/或基质包含一分解剂。

[0018] 根据本文描述的任何实施例中的一些，所述多单位剂型包含3至10个所述离散的单位剂型。

[0019] 根据本文描述的任何实施例中的一些，口服给予所述多单位剂型后，所述治疗活性剂的一最大血浆浓度(Cmax)的特征为一受试者间变异系数小于100％。

[0020] 根据本文描述的任何实施例中的一些，口服给予所述多单位剂型后，所述治疗活性剂的一最大血浆浓度(Cmax)的特征为一受试者间变异系数小于所述治疗活性剂在口服给予另一单位剂型后的一最大血浆浓度(Cmax)的一受试者间变异系数至少20％，所述另一单位剂型由具有与所述离散的单位剂型完全相同的组合物的一单一的单位剂型组成。

[0021] 根据本文描述的任何实施例中的一些，口服给予所述多单位剂型后，所述治疗活性剂的一血浆浓度曲线下面积(AUC)的特征为一受试者间变异系数小于100％。

[0022] 根据本文描述的任何实施例中的一些，口服给予所述多单位剂型后，所述治疗活性剂的一血浆浓度曲线下面积(AUC)的特征为一受试者间变异系数小于所述治疗活性剂在口服给予另一单位剂型后的一血浆浓度曲线下面积(AUC)的一受试者间变异系数的至少20％，所述另一单位剂型由具有与所述离散的单位剂型完全相同的组合物的一单一的单位剂型组成。

[0023] 根据本文描述的任何实施例中的一些，口服给予多单位剂型后，所述治疗活性剂的一最大血浆浓度(Cmax)大于在口服给予另一单位剂型后所述治疗活性剂的最大血浆浓度(Cmax)的至少20％，所述另一单位剂型由具有与所述离散的单位剂型完全相同的组合物的一单一的单位剂型组成。

[0024] 根据本文描述的任何实施例中的一些，口服给予所述多单位剂型后，所述治疗活性剂的一血浆浓度曲线下面积(AUC)大于所述治疗活性剂在口服给予另一单位剂型后的一血浆浓度曲线下面积(AUC)的至少20％，所述另一单位剂型由具有与所述离散的单位剂型完全相同的组合物的一单一的单位剂型组成。

[0025] 根据本文描述的任何实施例中的一些，所述吸收促进剂包含NAC或其盐类。

[0026] 根据本文描述的任何实施例中的一些，至少50重量百分比的所述单位剂型由所述吸收促进剂组成。

[0027] 根据本文描述的任何实施例中的一些，在所述至少两种单位剂型中总共包含至少50毫克的所述吸收促进剂。

[0028] 根据本文描述的任何实施例中的一些，在所述多单位剂型中所述治疗活性剂的所述治疗有效剂量的一用量范围为100至3000微克。

[0029] 根据本文描述的任何实施例中的一些，本文所述任何实施例的多单位剂型及其任何组合，用于治疗有需求的一受试者可被口服给予所述治疗活性剂所治疗的一病症。

[0030] 根据本发明的一些实施例的一目的，提供了一种药物组合物的单位剂型，所述单位剂型包含一治疗活性剂与一吸收促进剂，用于治疗可由所述治疗活性剂治疗的一病症，所述治疗包括同时口服给予至少两种的所述单位剂型，其中至少两种的所述单位剂型共同包含一治疗有效剂量的所述治疗活性剂及一有效剂量的所述吸收促进剂，并且其中所述吸收促进剂选自由NAC(8-N-(2-羟基苯甲酰基)氨基辛酸酯)、NAD(10-N-(2-羟基苯甲酰基)氨基癸酸)、5-CNAC(8-N-(5-氯水杨酰基)氨基辛酸)、4-MOAC(8-N-(2-羟基-4-甲氧基苯甲酰基)氨基辛酸)、4-CNAB(4-N-(2-羟基-4-氯苯甲酰基)氨基丁酸)及其盐类所组成的群组。

[0031] 根据本文描述的任何实施例中的一些，所述治疗包括同时口服3至10种所述单位剂型。

[0032] 根据本文描述的任何实施例中的一些，所述治疗包括同时口服4种所述单位剂型。

[0033] 根据本文描述的任何实施例中的一些，在所述同时口服后，所述治疗活性剂的一最大血浆浓度(Cmax)的特征为一受试者间变异系数小于100％。

[0034] 根据本文描述的任何实施例中的一些，在所述同时口服至少两种所述单位剂型后，所述治疗活性剂的一最大血浆浓度(Cmax)的特征为一受试者间变异系数小于所述治疗活性剂在口服给予一单一的单位剂型后的一最大血浆浓度(Cmax)的一受试者间变异系数至少20％，所述单一的单位剂型具有与所述至少两种所述单位剂型完全相同的组合物。

[0035] 根据本文描述的任何实施例中的一些，在所述同时口服后，所述治疗活性剂的一血浆浓度曲线下面积(AUC)的特征为一受试者间变异系数小于100％。

[0036] 根据本文描述的任何实施例中的一些，在所述同时口服至少两种所述单位剂型后，所述治疗活性剂的一血浆浓度曲线下面积(AUC)的特征为一受试者间变异系数小于所述治疗活性剂在口服给予一单一的单位剂型后的一血浆浓度曲线下面积(AUC)的一受试者间变异系数的至少20％，所述单一的单位剂型具有与所述至少两种所述单位剂型完全相同的组合物。

[0037] 根据本文描述的任何实施例中的一些，在所述同时口服至少两种所述单位剂型后，所述治疗活性剂的一最大血浆浓度(Cmax)大于在口服给予一单一的单位剂型后所述治疗活性剂的最大血浆浓度(Cmax)的至少20％，所述单一的单位剂型具有与所述至少两种所述单位剂型完全相同的组合物。

[0038] 根据本文描述的任何实施例中的一些，在所述同时口服至少两种所述单位剂型后，所述治疗活性剂的一血浆浓度曲线下面积(AUC)大于所述治疗活性剂在口服给予一单一单位剂型后的一血浆浓度曲线下面积(AUC)的至少20％，所述单一单位剂型具有与所述至少两种所述单位剂型完全相同的组合物。

[0039] 根据本文描述的任何实施例中的一些,所述吸收促进剂包含NAC或其盐类。

[0040] 根据本文描述的任何实施例中的一些,至少50重量百分比的所述单位剂型由所述吸收促进剂组成。

[0041] 根据本文描述的任何实施例中的一些,在所述至少两种单位剂型中总共包含至少50毫克的所述吸收促进剂。

[0042] 根据本文描述的任何实施例中的一些,所述治疗活性剂的所述治疗有效剂量的一用量范围为100至3000微克。

[0043] 根据本文描述的任何实施例中的一些,对于根据本文所述的任一实施例及其任何组合使用的多单位剂型或单位剂型,所述治疗包括降低所述治疗活性剂的血浆浓度的Cmax及/或AUC的一可变性。

[0044] 根据本文描述的任何实施例中的一些,述治疗包括增加所述治疗活性剂的Cmax及/或生物利用率。

[0045] 根据本文描述的任何实施例中的一些,对于根据本文所述的任一实施例及其任何组合使用的多单位剂型或单位剂型,所述治疗活性剂具有一分子量的一范围为0.5千道尔顿至100千道尔顿。

[0046] 根据本文描述的任何实施例中的一些,对于根据本文所述的任一实施例及其任何组合使用的多单位剂型或单位剂型,所述治疗活性剂是BCS类III型药剂。

[0047] 根据本文描述的任何实施例中的一些,对于根据本文所述的任一实施例及其任何组合使用的多单位剂型或单位剂型,所述治疗活性剂是多肽。

[0048] 根据本文描述的任何实施例中的一些,对于根据本文所述的任一实施例及其任何组合使用的多单位剂型或单位剂型,所述多肽选自副甲状腺素及其片段。

[0049] 根据本文描述的任何实施例中的一些,对于根据本文所述的任一实施例及其任何组合使用的多单位剂型或单位剂型,所述多肽包含特立帕肽。

[0050] 根据本发明的一些实施例的一目的,提供了一种药物组合物的单位剂型,所述单位剂型包含:少于200微克的副甲状腺素或其一片段;以及一吸收促进剂,其中所述吸收促进剂选自由NAC(8-N-(2-羟基苯甲酰基)氨基辛酸酯)、NAD(10-N-(2-羟基苯甲酰基)氨基癸酸)、5-CNAC(8-N-(5-氯水杨酰基)氨基辛酸)、4-MOAC(8-N-(2-羟基-4-甲氧基苯甲酰基)氨基辛酸)、4-CNAB(4-N-(2-羟基-4-氯苯甲酰基)氨基丁酸)及其盐类所组成的群组。

[0051] 根据本文描述的任何实施例中的一些,所述单位剂型用于治疗可由所述副甲状腺素或其一片段所能治疗的一病症,所述治疗包括同时口服给予至少两种所述单位剂型,其中所述至少两种所述单位剂型共同包含:一治疗有效剂量的所述副甲状腺素或其片段;及一有效剂量的所述吸收促进剂。

[0052] 根据本发明的一些实施例的一目的,提供了一种药物组合物的单位剂型,所述单位剂型包含:副甲状腺素或其一片段;以及一吸收促进剂,所述单位剂型用于治疗可由所述副甲状腺素或其一片段所能治疗的一病症,所述治疗包括同时口服给予至少两种所述单位剂型,其中所述至少两种所述单位剂型共同包含:一治疗有效剂量的所述副甲状腺素或其片段;及一有效剂量的所述吸收促进剂,并且其中所述吸收促进剂选自由NAC(8-N-(2-羟基苯甲酰基)氨基辛酸酯)、NAD(10-N-(2-羟基苯甲酰基)氨基癸酸)、5-CNAC(8-N-(5-氯水杨酰基)氨基辛酸)、4-MOAC(8-N-(2-羟基-4-甲氧基苯甲酰基)氨基辛酸)、4-CNAB(4-N-(2-羟

基-4-氯苯甲酰基)氨基丁酸)及其盐类所组成的群组。

[0053] 根据本文描述的任何实施例中的一些,所述单位剂型包含50至1000微克的所述副甲状腺素或其片段。

[0054] 根据本文描述的任何实施例中的一些,所述可由所述副甲状腺素或其一片段所能治疗的病症选自副甲状腺素功能减退症、骨质疏松症以及与骨折及/或骨缺损相关的医学病症所组成的群组。

[0055] 根据本发明的一些实施例的一目的,提供了一种试剂盒,所述试剂盒包含多套的至少两种单位剂型,所述单位剂型包含一治疗活性剂和一吸收促进剂,其中所述至少两种所述单位剂型共同包含一治疗有效剂量的所述治疗活性剂及一有效剂量的所述吸收促进剂,并且其中所述吸收促进剂选自由NAC(8-N-(2-羟基苯甲酰基)氨基辛酸酯)、NAD(10-N-(2-羟基苯甲酰基)氨基癸酸)、5-CNAC(8-N-(5-氯水杨酰基)氨基辛酸)、4-MOAC(8-N-(2-羟基-4-甲氧基苯甲酰基)氨基辛酸)、4-CNAB(4-N-(2-羟基-4-氯苯甲酰基)氨基丁酸)及其盐类所组成的群组。

[0056] 根据本文描述的任何实施例中的一些,所述多套是个别包装在所述试剂盒中。

[0057] 根据本文描述的任何实施例中的一些,所述试剂盒更包括用于在所述多套中的一个或多个进行同时口服所述单位剂型的多个说明指示。

[0058] 根据本发明的一些实施例的一目的,提供了一种治疗有需求的一受试者的通过口服施用一治疗活性剂可被治疗的一病症的方法,所述方法包括同时口服施用至少两种药物组合物单位剂型,所述单位剂型的每一种包含所述治疗活性剂及一吸收促进剂,所述单位剂型共同包含一治疗有效剂量的所述治疗活性剂及一有效剂量的所述吸收促进剂,其中所述吸收促进剂选自由NAC(8-N-(2-羟基苯甲酰基)氨基辛酸酯)、NAD(10-N-(2-羟基苯甲酰基)氨基癸酸)、5-CNAC(8-N-(5-氯水杨酰基)氨基辛酸)、4-MOAC(8-N-(2-羟基-4-甲氧基苯甲酰基)氨基辛酸)、4-CNAB(4-N-(2-羟基-4-氯苯甲酰基)氨基丁酸)及其盐类所组成的群组。

[0059] 根据本文描述的任何实施例中的一些,所述方法更包括降低所述治疗活性剂的血浆浓度的Cmax及/或AUC的一可变性。

[0060] 根据本文描述的任何实施例中的一些,所述方法更包括增加所述治疗活性剂的Cmax及/或生物利用率。

[0061] 除非另有定义,否则本文使用的所有技术及/或科学术语具有与本发明所属领域的普通技术人员通常理解的相同的含义。虽然在本发明实施例的实施或测试中可以使用与本文所述方法和材料类似或等同的方法和材料,下面描述的方法和/或材料为例示性的。如果发生矛盾,专利说明书包括其定义,将受到限制。另外,这些材料、方法和实例仅是说明性的,并非用以限制。

附图说明

[0062] 这里仅通过举例的方式参考附加的图式来描述本发明的一些实施例。现在具体参照附图详细说明,强调的是,所示出的细节是作为例示并且出于对本发明实施例的说明性讨论的目的。就这一点而言,对于本领域技术人员而言,利用附图进行的描述对于可以如何实践本发明的实施例是显而易见的。

[0063] 在附图中：

[0064] 图1A及图1B显示了根据本发明的一些实施例中口服施用包括0.69毫克的PTH(1-34)的一多单位制剂(图1B)及一单一单位制剂(图1A)随后的PTH(1-34)血浆浓度作为一时间函数示意图(黑线表示10个受试者中的平均浓度,虚线表示个别受试者的浓度)。

[0065] 图2A及图2B显示了根据本发明的一些实施例中口服施用包括2.07毫克的PTH(1-34)的一多单位制剂(图2B)及一单一单位制剂(图2A)随后的PTH(1-34)血浆浓度作为一时间函数示意图(黑线表示10个受试者中的平均浓度,虚线表示个别受试者的浓度)。

[0066] 图3A及图3B显示根据本发明的一些实施例中皮下注射包括20微克PTH(1-34)(图3A)和口服2.07毫克PTH(1-34)的一多单位制剂(图3B)之后PTH(1-34)血浆浓度作为一时间函数的示意图。(黑线表示10个受试者中的平均浓度,虚线表示个别受试者的浓度;图3B与图2B相同,除了呈现与图3A相同的比例以便于比较)。

[0067] 图4是显示口服1.5毫克PTH(1-34),其被配制成3单位0.5毫克PTH(1-34)、2单位0.75毫克PTH(1-34)或一单位1.5毫克PTH(1-34)后PTH(1-34)血浆浓度作为一时间函数的示意图(每个数据点代表9个人的平均值±标准误差)。

[0068] 图5显示口服给予1.5毫克PTH(1-34),其被配制成3单位0.5毫克PTH(1-34)或一单位1.5毫克PTH(1-34)后,PTH(1-34)血浆浓度和白蛋白调节的血清钙浓度随时间变化的函数示意图(每个数据点代表9个人的平均值±标准误差)。

具体实施方式

[0069] 在本发明的一些实施例中,本发明是有关于药物传送,更具体地但非限定地,是有关于一种用于口服给药治疗活性剂的制剂及/或系统。

[0070] 在详细解释本发明的至少一实施例之前,应当理解的是,本发明在其应用中不一定限于以下描述中阐述的方法或实施例中的设置细节。本发明能够具有其他实施例或以各种方式实施或执行。

[0071] 在研究包含示例性吸收促进剂如SNAC(8-N-(2-羟基苯甲酰基)氨基辛酸钠)的口服给药药物组合物的药物代谢动力学时,本发明人惊奇地发现将包含吸收促进剂的示例性固体组合物分离成两种或更多单位同时给药将会导致组合物的效果改善。

[0072] 例如,本发明人已经发现,这种包含一吸收促进剂(例如NAC或其盐类)的口服给药的药物组合物受到吸收剂含量影响具有高度可变性(variability),并且这种可变性可以通过以下方式令人惊讶地降低,即将给药的组合物分成个别的单位,即使这些单位是同时给药的。本发明人进一步发现,通过将给药的组合物分成个别的单位,令人惊讶地增加了这种口服给药组合物中活性剂的生物利用率(bioavailability)。

[0073] 在将本发明应用到实践的同时,发明人已经表明,将包含吸收促进剂的示例性固体组合物分离成两个或更多个单位同时施用会导致最大血浆浓度(Cmax)的可变性降低,同时还增加Cmax。可变性的降低程度使得可变性与注射类似组合物或注射类似的商业皮下注射物相关。

[0074] 现在参考附图,图1A-图2B显示特立帕肽(副甲状旁激素(1-34))的多单位口服制剂在给药时表现出比具有相同量特立帕肽的单一单位口服制剂更小的血浆浓度可变性。如图3A和图3B所示,口服给予多单位口服制剂时特立帕肽血浆浓度的可变性与皮下给予特立

帕肽时所呈现的相似。

[0075] 如图4所示,2单位和3单位口服制剂会导致比具有相同量的特立帕肽的一单一单位制剂更高的Cmax。如图5所示,与单一单位口服制剂相比,与多单位口服制剂相关的特立帕肽的较高Cmax也与更有效的活性(血清钙含量的增加)相关。

[0076] 使用多单位剂型的多个方法和用途:

[0077] 根据本发明一些实施例的一目的,提供了药物组合物的单位剂型,其包含一治疗活性剂,用于治疗可由所述治疗活性剂所治疗的病症,所述治疗包括同时口服给予至少两种的所述单位剂型(根据本文所述的任何相应实施例)。在本文所述任何实施例的一些实施例中,药物组合物的单位剂型还包含根据本文所述任何相应实施例的一吸收促进剂。在本文所述任何实施例的一些实施例中,所述治疗包括同时口服施用这些单位剂型中的至少三种(根据本文所述的任何相应实施例)。

[0078] 根据本发明一些实施例的一目的,提供了一种治疗有需求的一受试者的通过口服施用一治疗活性剂可被治疗的一病症的方法,所述方法包括同时口服施用至少两种药物组合物的单位剂型(根据本文所述的任何相应实施例),每种单位剂型包含治疗活性剂。在本文所述任何实施例的一些实施例中,药物组合物的单位剂型还包含根据本文所述任何相应实施例的吸收促进剂。在根据本文所述任何实施例的一些实施例中,所述方法包括同时口服给予至少三种药物组合物的单位剂型(根据本文所述的任何相应实施例)。

[0079] 如本文所用术语"单位剂型"描述了物理上离散的多个单元,每个单元含有预定量的一种或多种活性成分,其被计算以个别或在预定数量的单位剂型的情况下产生所需的治疗效果,任选地与至少一种药学上可接受的载体、稀释剂、赋形剂或其组合结合。

[0080] 本文所用术语"治疗活性剂"是指对治疗效果产生作用的成分,相反地,例如促进治疗活性剂的吸收,如通过根据本文所述的任何相应实施例的吸收促进剂所实现的。

[0081] 根据本文所述任何实施例中的一些实施例,根据本文所述的任何目的,所述至少两种单位剂型(根据本文所述的任何相应实施例)共同包含一治疗有效剂量的治疗活性剂(例如,在至少两种单位剂型之间分配治疗有效剂量)。在本文所述任何实施例的一些实施例中,所述至少两种单位剂型中的每一种包含少于一治疗有效剂量的所述治疗活性剂。

[0082] 本文所用术语"同时"和"同时的"是指在不超过4小时的时段内施用多个单位剂型(例如,从施用多个单位剂型中的第一个到施用多个单位剂型中的最后一个单位剂型)。

[0083] 在本文所述任何实施例的一些实施例中,通过在不超过2小时的时段内施用多个单位剂型来实现同时施用。在一些实施例中,通过在不超过60分钟的时段内施用来实现同时施用。在一些实施例中,通过在不超过30分钟的时段内施用来实现同时施用。在一些实施例中,通过在不超过20分钟的时段内施用来实现同时施用。在一些实施例中,通过在不超过10分钟的时段内施用来实现同时施用。在一些实施例中,通过在不超过5分钟的时段内施用来实现同时施用。在一些实施例中,通过在不超过2分钟的时段内施用来实现同时施用。在一些实施例中,通过在不超过1分钟的时段内施用来实现同时施用。

[0084] 根据本文所述任何实施例中的一些实施例,所述治疗(根据本文所述的任何方法或用途)包括同时口服给予2至10个单位剂型(根据本文所述的任何相应实施例)。在一些实施例中,所述治疗包括同时口服给予2至8个单位剂型。在一些实施例中,所述治疗包括同时口服给予2至6个单位剂型。在一些实施例中,所述治疗包括同时口服给予2至5个单位剂型。

在一些实施例中,所述治疗包括同时口服给予2至4个单位剂型。在一些实施例中,所述治疗包括同时口服给予2或3个单位剂型。在一些实施例中,所述治疗包括同时口服给予2种单位剂型。

[0085] 根据本文所述的任何相应实施例的一些实施例(根据本文所述的任何目的),所述至少两种剂型包含至少三种剂型。

[0086] 根据本文所述任何实施例中的一些实施例,所述治疗(根据本文所述的任何方法或用途)包括同时口服给予至少3种口服剂型(根据本文所述的任何相应实施例)。在一些实施例中,所述治疗(根据本文所述的任何方法或用途)包括同时口服给予3至10个单位剂型(根据本文所述的任何相应实施例)的伴随口服给药。在一些实施例中,同时口服给予治疗包括同时口服施用3至8个单位剂型。在一些实施例中,所述治疗包括同时口服施用3至6个单位剂型。在一些实施例中,所述治疗包括同时口服施用3至5个单位剂型。在一些实施例中,所述治疗包括同时口服施用3或4个单位剂型。在一些实施例中,所述治疗包括同时口服施用3种单位剂型。

[0087] 根据本文所述任何实施例的一些实施例,所述治疗(根据本文所述的任何方法或用途)包括同时口服给予至少4种口服剂型(根据本文所述的任何相应实施例)。在一些实施例中,所述治疗包括同时口服施用4至10个单位剂型。在一些实施例中,所述治疗包括同时口服施用4至8个单位剂型。在一些实施例中,所述治疗包括同时口服施用4至6个单位剂型。在一些实施例中,所述治疗包括同时口服施用4至5个单位剂型。在一些实施例中,所述治疗包括同时口服施用4种单位剂型。

[0088] 根据本文所述任何实施例的一些实施例,在同时口服施用至少两种单位剂型(根据本文所述的任何相应实施例)时,治疗活性剂的最大血浆浓度(Cmax)的特征为一受试者间变异系数小于100%。在一些这样的实施例中,受试者间变异系数小于90%。在一些实施例中,受试者间变异系数小于80%。在一些实施例中,受试者间变异系数小于70%。在一些实施例中,受试者间变异系数小于60%。在一些实施例中,受试者间变异系数小于50%。在一些实施例中,受试者间变异系数小于40%。在一些实施例中,受试者间变异系数小于30%。

[0089] 根据本文所述任何实施例的一些实施例,在同时口服施用至少两种单位剂型(根据本文所述的任何相应实施例)时,所述治疗活性剂的一血浆浓度曲线下面积(AUC)的特征为一受试者间变异系数小于100%。在一些这样的实施例中,受试者间变异系数小于90%。在一些实施例中,受试者间变异系数小于80%。在一些实施例中,受试者间变异系数小于70%。在一些实施例中,受试者间变异系数小于60%。在一些实施例中,受试者间变异系数小于50%。在一些实施例中,受试者间变异系数小于40%。在一些实施例中,受试者间变异系数小于30%。

[0090] 如本文所用术语“AUC”是指曲线下面积,其表示血液中治疗活性剂的含量(例如血浆中含量)作为给药后时间的函数,并且可以通过在施用后的各个时间点测量血浆中所述治疗活性剂含量来确定。如本文所例示的。

[0091] 如本文所用术语“Cmax”是指血液中治疗活性剂的最大浓度(例如血浆中含量),并且可以通过在施用后的不同时间点测量治疗活性剂的含量来确定,如本文示例的。

[0092] 在确定药物代谢动力学值(例如Cmax及/或AUC)时,优选通过在不超过5分钟,任选

不超过2分钟的范围内施用,并且任选地不超过1分钟范围内施用至少那些单位剂型来实现同时施用。

[0093] 在本领域和本文中,所用术语“变异系数”是指多个数值间的标准偏差(例如Cmax及/或AUC值)与相同多个数值的平均值的比率。如本领域中常见的,任何比率可以通过乘以100%表示为百分比。

[0094] 本文中所用术语“受试者间变异系数”是指变异系数(如本文所定义),其中每个值(例如Cmax及/或AUC值)是从不同受试者获得的。

[0095] 本领域技术人员将能够容易地从各种受试者获得的数据确定变异系数,以及确定适当大的样本以确定具有期望精度的变异系数。

[0096] 关于根据本文所述的方法或用途的任何实施例中的一些实施例,所述治疗包括降低治疗活性剂的血浆浓度的Cmax及/或AUC的可变性。

[0097] 关于根据本文所述的方法或用途的任何实施例中的一些实施例,所述治疗用于降低治疗活性剂的血浆浓度的Cmax及/或AUC的可变性。

[0098] 不受任何特定理论的束缚,应相信所述治疗活性剂(根据本文所述的任何相应实施例)的吸收可在胃肠道中的不同位置处显着不同,使得存在胃肠道中的至少两个单位剂量每一种都处于不同的位置,由于局部吸收的差异,减少了整体吸收的可变性。

[0099] 关于根据降低血浆浓度的C max和/或AUC的可变性的一些实施例,通过口服一单一单位剂型,本文所述治疗的C max及/或AUC表现出比对照组治疗更小的可变性(例如如标准偏差或变异系数所表示)。所述单一单位剂型具有与所述至少两种所述单位剂型完全相同的组合物(根据本文所述的任何相应实施例)。

[0100] 一对应的单一单位剂型(根据本文所述的任何相应实施例)优选通过与其比较的至少两种单位剂型相同的技术形成,例如,其中所述至少两种所述单位剂型和对应的单一单位剂型各自为片剂(具有相同的赋形剂,如果有的话)或各自为胶囊(具有相同类型的胶囊壳)等。

[0101] 根据本文所述任何实施例中的一些实施例,在同时口服施用至少两种单位剂型(根据本文所述的任何相应实施例)时,所述治疗活性剂的一最大血浆浓度(Cmax)的特征为一受试者间变异系数小于所述治疗活性剂在口服给予一对应的单一单位剂型后的一最大血浆浓度(Cmax)的一受试者间变异系数至少20%,所述对应的单一单位剂型具有与所述至少两种所述单位剂型完全相同的组合物。

[0102] 在一些这样的实施例中,在口服给予上述单一单位剂型后,受试者间变异系数比另一受试者间变异系数小于至少30%。在一些这样的实施例中,受试者间变异系数比口服给予上述单一单位剂型后另一受试者间变异系数小至少40%。在一些这样的实施例中,受试者间变异系数比口服给予上述单一单位剂型后另一受试者间变异系数小至少50%。在一些这样的实施例中,受试者间变异系数比口服给予上述单一单位剂型后另一受试者间变异系数小至少60%。在一些这样的实施例中,受试者间变异系数比口服给予上述单一单位剂型后另一受试者间变异系数小至少70%。在一些这样的实施例中,受试者间变异系数比口服给予上述单一单位剂型后另一受试者间变异系数小至少80%。在一些这样的实施例中,受试者间变异系数比口服给予上述单一单位剂型后另一受试者间变异系数小至少90%。

[0103] 应理解的是,“小于至少20%”是指不超过80%(即100%-20%)的。

[0104] 应进一步理解的是，小于50％(例如50％的变异系数)的20％的一数值是40％(即，50％×(100％-20％)/100％)，并且不是30％。类似地，大于50％的20％的一数值是60％(而不是70％)。

[0105] 根据本文所述任何实施例中的一些实施例，在共同口服施用至少两种单位剂型(根据本文所述的任何相应实施例)时，所述治疗活性剂的一血浆浓度曲线下面积(AUC)的特征为一受试者间变异系数小于所述治疗活性剂在口服给予一对应的单一的单位剂型后的一血浆浓度曲线下面积(AUC)的一受试者间变异系数的至少20％，所述单一的单位剂型具有与所述至少两种所述单位剂型完全相同的组合物。在一些这样的实施例中，受试者间变异系数比口服给予上述单一单位剂型后的另一受试者间变异系数小至少30％。在一些这样的实施例中，受试者间变异系数比口服给予上述单一单位剂型后的另一受试者间变异系数小至少40％。在一些这样的实施例中，受试者间变异系数比口服给予上述单一单位剂型后的另一受试者间变异系数小至少50％。在一些这样的实施例中，受试者间变异系数比口服给予上述单一单位剂型后的另一受试者间变异系数小至少60％。在一些这样的实施例中，受试者间变异系数比口服给予上述单一单位剂型后的另一受试者间变异系数小至少70％。在一些这样的实施例中，受试者间变异系数比口服给予上述单一单位剂型后的另一受试者间变异系数小至少80％。在一些这样的实施例中，受试者间变异系数比口服给予上述单一单位剂型后的另一受试者间变异系数小至少90％。

[0106] 关于根据本文所述方法或用途的任何实施例中的一些实施例，所述治疗包括增加治疗活性剂的血浆浓度的Cmax(例如平均Cmax)及/或AUC(例如平均AUC)。

[0107] 关于根据本文所述方法或用途的任何实施例中的一些实施例，所述治疗用于增加治疗活性剂的血浆浓度的Cmax(例如平均Cmax)及/或AUC(例如平均AUC)。

[0108] 如本文所用术语“生物利用率”是指在施用后到达体循环(未被改变)的治疗活性剂(例如在本文所述的口服制剂中)的部分。

[0109] 口服制剂的生物利用率任选地定量为口服给药后AUC(除以剂量)与静脉内给药后AUC(除以剂量)之间的比率。优选地，两种制剂中的药物剂量相等，使得可以忽略它。

[0110] 另外或可替代地，本文所述的多种口服制剂的生物利用率(例如根据任何相应实施例的多单位剂型和单一单位剂型)可任选地定量为在口服给药后多个AUC值之间的比率(除以剂量)，不必确定静脉内给药后的AUC(除以剂量)(例如，通过假设多个制剂的静脉内给药的值是恒定的)。优选地，两种制剂中的药物剂量相等，使得它可以忽略。

[0111] 因此，生物利用率的百分比增加(或降低)(例如，根据本文所述的任何相应实施例)可任选地被认为是与具有相同的AUC百分比增加(或减少)为可互换的(例如根据任何一种这里描述的各个实施例)。

[0112] 根据本文所述任何实施例中的一些实施例，在同时口服施用至少两种单位剂型(根据本文所述的任何相应实施例)时，所述治疗活性剂的一最大血浆浓度(Cmax)大于在口服给予一对应的单一单位剂型后所述治疗活性剂的最大血浆浓度(Cmax)的至少20％，所述对应的单一单位剂型具有与所述至少两种所述单位剂型完全相同的组合物。在一些这样的实施例中，Cmax比口服施用上述单一单位剂型时的Cmax大至少30％。在一些这样的实施例中，Cmax比口服施用上述单一单位剂型时的Cmax大至少50％。在一些这样的实施例中，Cmax比口服施用上述单一单位剂型时的Cmax大至少75％。在一些这样的实施例中，口服给予上

述单一单位剂型时,Cmax比口服施用上述单一单位剂型时的Cmax大至少100%(即两倍)。在一些这样的实施例中,Cmax比口服施用上述单一单位剂型时的Cmax大至少200%(即3倍)。在一些这样的实施例中,Cmax比口服施用上述单一单位剂型时的Cmax大至少300%(即4倍)。在一些这样的实施例中,Cmax比口服施用上述单一单位剂型时的Cmax大至少400%(即5倍)。在一些这样的实施例中,Cmax比口服施用上述单一单位剂型时的Cmax大至少500%(即6倍)。在一些这样的实施例中,Cmax比口服施用上述单一单位剂型时的Cmax大至少700%(即8倍)。在一些这样的实施例中,Cmax比口服施用上述单一单位剂型时的Cmax大至少800%(即9倍)。在一些这样的实施例中,Cmax比口服施用上述单一单位剂型时的Cmax大至少900%(即10倍)。

[0113] 根据本文所述任何实施例的一些实施例,在同时口服施用至少两种单位剂型(根据本文所述的任何相应实施例)时,所述治疗活性剂的一血浆浓度曲线下面积(AUC)大于所述治疗活性剂在口服给予一对应的单一单位剂型后的一血浆浓度曲线下面积(AUC)的至少20%,所述对应的单一单位剂型具有与所述至少两种所述单位剂型完全相同的组合物。在一些这样的实施例中,AUC比口服施用上述单一单位剂型后的AUC大至少30%。在一些这样的实施例中,AUC比口服施用上述单一单位剂型时的AUC大至少50%。在一些这样的实施例中,AUC比口服施用上述单一单位剂型时的AUC大至少75%。在一些这样的实施例中,AUC比口服施用上述单一单位剂型后的AUC大至少100%(即两倍)。在一些这样的实施例中,AUC比口服施用上述单一单位剂型后的AUC大至少200%(即3倍)。在一些这样的实施例中,AUC比口服施用上述单一单位剂型后的AUC大至少300%(即4倍)。在一些这样的实施例中,AUC比口服施用上述单一单位剂型后的AUC大至少400%(即5倍)。在一些这样的实施例中,AUC比口服施用上述单一单位剂型后的AUC大至少500%(即6倍)。在一些这样的实施例中,AUC比口服施用上述单一单位剂型后的AUC大至少700%(即8倍)。在一些这样的实施例中,AUC比口服施用上述单一单位剂型后的AUC大至少800%(即9倍)。在一些这样的实施例中,AUC比口服施用上述单一单位剂型后的AUC大至少900%(即10倍)。

[0114] 根据本文所述任何实施例的一些实施例,在同时口服施用至少两种单位剂型(根据本文所述的任何相应实施例)时,所述治疗活性剂的一生物利用率为至少0.05%(例如从0.05%至50%或从0.05%至5%)。在一些实施例中,生物利用率为至少0.1%(例如从0.1%至50%或从0.1%至5%)。在一些实施例中,生物利用率为至少0.2%(例如从0.2%至50%或从0.2%至5%)。在一些实施例中,生物利用率为至少0.3%(例如从0.3%至50%或从0.3%至5%)。在一些实施例中,生物利用率为至少0.4%(例如从0.4%至50%或从0.4%至5%)。在一些实施例中,生物利用率为至少0.5%(例如从0.5%至50%或从0.5%至5%)。在一些实施例中,生物利用率为至少0.5%(例如从0.6%至50%或从0.6%至5%)。在一些实施例中,生物利用率为至少0.7%(例如从0.7%至50%或从0.7%至5%)。在一些实施例中,生物利用率为至少0.8%(例如从0.8%至50%或从0.8%至5%)。在一些实施例中,生物利用率为至少1%(例如从1%至50%或从1%至5%)。在一些实施例中,生物利用率为至少1.25%(例如从1.25%至50%或从1.25%至5%)。在一些实施例中,生物利用率为至少1.5%(例如从1.5%至50%或从1.5%至5%)。在一些实施例中,生物利用率为至少2%(例如从2%至50%或从2%至5%)。在一些实施例中,生物利用率为至少3%(例如从3%至50%或从3%至5%)。在一些实施例中,生物利用率为至少5%(例如从5%至50%)。在涉及生物

利用率的任何前述实施例的一些中，所述治疗活性剂是PTH(根据本文所述的任何相应实施例)，任选地为PTH(1-34)。

[0115] 在本文所述任一个实施例中的一些实施例，根据本文所述任何目的的治疗通过在相对空的胃和小肠口服施用所述单位剂型来实现。

[0116] 在本文所述任一实施例中的一些实施例，单位剂型的口服给药在最近食物摄入后至少2小时进行。在一些实施例中，单位剂型的口服给药在最近食物摄入后至少4小时进行。在一些实施例中，单位剂型的口服给药在最近的食物摄入后至少6小时进行。在一些实施例中，单位剂型的口服给药在最近食物摄入后至少8小时进行。在一些实施例中，单位剂型的口服给药在最近食物摄入后至少10小时进行。

[0117] 在本文所述任一实施例中的一些实施例，单位剂型的口服给药在最近摄入食物或饮料后至少2小时进行。在一些实施例中，单位剂型的口服给药在最近摄入食物或饮料后至少4小时进行。在一些实施例中，单位剂型的口服给药在最近摄入食物或饮料后至少6小时进行。在一些实施例中，单位剂型的口服给药在最近摄入食物或饮料后至少8小时进行。在一些实施例中，单位剂型的口服给药在最近摄入食物或饮料后至少10小时进行。

[0118] 在本文所述任一实施例的一些实施例中，单位剂型的口服给药在进食前的早晨进行。在一些实施例中，单位剂型的口服给药在进食或饮水之前的早晨进行。这种单位剂型装置的给药可以任选地是在早晨(例如睡眠后)确保受试者在口服给药和最近摄入的食物之间经过相当长的一段时间的最方便的方式(并且任选地为饮用的)进行。

[0119] 在本文所述任一实施例中的一些实施例，单位剂型的口服给药在进食前至少10分钟进行(例如受试者在给药后应禁食至少10分钟)。在一些实施例中，单位剂型的口服给药在进食前至少20分钟进行。在一些实施例中，单位剂型的口服给药在进食前至少30分钟进行。在一些实施例中，单位剂型的口服给药在进食前至少60分钟(1小时)进行。在一些实施例中，单位剂型的口服给药在进食前至少2小时进行。在一些实施例中，在进食前至少3小时进行单位剂型的口服给药。在一些实施例中，单位剂型的口服给药在进食前至少4小时进行。

[0120] 在本文所述任一实施例的一些实施例中，单位剂型的口服给药在进食或饮水前至少10分钟进行(例如，受试者应在给药后至少10分钟内禁食或禁饮水)。在一些实施例中，单位剂型的口服给药在进食或饮水前至少20分钟进行。在一些实施例中，单位剂型的口服给药在进食或饮水前至少30分钟进行。在一些实施例中，单位剂型的口服给药在进食或饮水之前至少60分钟(1小时)进行。在一些实施例中，单位剂型的口服给药在进食或饮水前至少2小时进行。在一些实施例中，单位剂型的口服给药在进食或饮水前至少3小时进行。在一些实施例中，单位剂型的口服给药在进食或饮水前至少4小时进行。

[0121] 不受任何特定理论的束缚，应相信的是胃和小肠中的食物(及任选的饮料)可以以有效和可预测的方式对PTH的吸收有害的方式与吸收促进剂及/或PTH相互作用。

[0122] 试剂盒：

[0123] 根据本发明一些实施例的一目的，提供了一种试剂盒，所述试剂盒包含多套单位剂型，所述单位剂型包含一治疗活性剂和一吸收促进剂(根据本文所述的任何相应实施例)，每套包含至少两种单位剂型，任选为至少3种单位剂型，以及任选为至少4种单位剂型。每套的剂型的数量任选地根据本文所述的用于实现根据本文所述的任何相应实施例的方

法或用途的任何范围及/或数量的单位剂型。

[0124] 在本文所述的任何实施例的一些实施例中，每套的剂型的数量任选地相对较低，例如2或3或4或5(任选为2或3或4)，使得如果需要同时施用更大量的单位剂型，可任选地使用一套以上的单位剂型进行。

[0125] 在本文所述任何实施例的一些实施例中，试剂盒中的单位剂型组被个别包装在试剂盒中，例如，包装在金属或塑料箔中，例如泡罩包装。

[0126] 在本文所述的任何实施例的一些实施例中，所述试剂盒包括一分配器，用于分配一套包括一预定数量的单位剂型(根据本文所述的任何相应实施例)及/或一装置(例如，适当形状及/或标记的容器)用于方便地测量一套包括一预定数量的单位剂型(根据本文所述的任何相应实施例)。

[0127] 在本文所述任何实施例的一些实施例中，所述试剂盒还包含用于根据本文所述的任何相应实施例，在所述多套中的一个或多个进行同时口服所述单位剂型的多个说明指示。例如，说明指示可任选地关于单位剂型的同时口服给药，其同时包括根据本文所述的任何相应实施例的治疗活性剂的一治疗有效剂量。

[0128] 多单位剂型：

[0129] 根据本发明一些实施例的一目的，提供了药物组合物的多单位剂型，其包含至少两种离散的单位剂型，通过一包覆物及/或基质而彼此结合，所述单位剂型的每一种包含一治疗活性剂及一吸收促进剂(根据本文所述的任何相应实施例)，其中包覆物及/或基质被配制用于口服给药后立即释放所述单位剂型。口服给药后立即释放所述单位剂型可任选地根据本文所述的任何相应实施例口服给予至少两种单位剂型。

[0130] 在本文所述的任何实施例的一些中，药物组合物的多单位剂型包含至少三种通过所述包覆物及/或基质而彼此结合的离散的单位剂型，例如，多种单位剂型的每一种包含治疗活性剂和吸收促进剂(根据本文所述的任何相应实施例)。

[0131] 本文中所用术语“多单位剂型”是指包含多个如本文所定义的单一单位剂型的任何剂型。

[0132] 本文中所用术语“包覆物及/或基质”是指能够将离散的单位剂型保持在一起的任何物质。

[0133] 本文中所用术语“包覆物”包括至少部分包覆单位剂型的任何物质，包括但不限于粘附于单位剂型表面的包膜(例如施用于单位剂型表面上的包膜)，以及包覆(松散或紧密)单位剂型的结构(例如包覆单位剂型的胶囊壳)。

[0134] 本文中所用术语“基质”包括在单位剂型之间(至少部分地)存在的任何物质，包括但不限于将单位剂型彼此附着的粘合物质，以及单独包覆每个单位剂型的连续基质(松散或紧密地)。

[0135] 在本文所述任何实施例的一些实施例中，所述多单位剂型能够在胃液及/或唾液中分解，从而释放所述单位剂型。

[0136] 不受任何特定理论的束缚，应相信的是根据本文所述的任何相应实施例在胃液中分解的多单位剂型可以在口服给药后以足够快速的方式在胃中分解(例如，在治疗活性剂大部分被吸收之前)，以便具有与通过同时口服给药离散的单位剂型(可能不如单一多单位剂型给药方便)所获得的相似的药物代谢动力学特征。类似地，应相信的是根据本文所述的

任何相应实施例在唾液中分解的多单位剂型可以在口服给药时以足够快速的方式(例如，在吞咽之前)在口腔中分解，从而具有与离散的单位剂型同时口服给药产生基本上相同的效果(这可能不如给予单一多单位剂型方便)。

[0137] 在本文所述任何实施例的一些实施例中，多单位剂型能够在不超过5分钟内在胃液中分解，从而释放单位剂型。在一些这样的实施例中，多单位剂型能够在不超过3分钟内在胃液中分解，从而释放单位剂型。在一些实施例中，多单位剂型能够在不超过2分钟内在胃液中分解，从而释放单位剂型。在一些这样的实施例中，多单位剂型能够在不超过1分钟内在胃液中分解，从而释放单位剂型。在一些这样的实施例中，多单位剂型能够在不超过30秒的时间内在胃液中分解，从而释放单位剂型。在一些这样的实施例中，多单位剂型能够在不超过10秒的时间内在胃液中分解，从而释放单位剂型。

[0138] 本文中，本文所述的任何在胃液中的性质(例如，分解、溶解)是指在pH2.0下，在根据USP 23装置2(搅拌桨)的条件下不含胃蛋白酶的模拟胃液(例如，800毫升体积、每分钟50转)。

[0139] 在本文所述任何实施例的一些实施例中，多单位剂型能够在不超过1分钟内在唾液中分解，从而释放单位剂型。在一些这样的实施例中，多单位剂型能够在不超过30秒内在唾液中分解，从而释放单位剂型。在一些这样的实施例中，多单位剂型能够在不超过10秒的时间内在唾液中分解，从而释放单位剂型。在一些这样的实施例中，多单位剂型能够在不超过5秒的时间内在唾液中分解，从而释放单位剂型。

[0140] 唾液中的任何性质(例如，分解，溶解)可任选地在pH 7下使用唾液样品及/或模拟唾液(不含酶)在根据USP 23装置2(搅拌桨)的条件下测定(例如，800毫升体积、每分钟50转)。

[0141] 在本文所述的任何实施例的一些实施例中，关于一种能够在唾液中分解的多单位剂型，使用本领域已知的任何适于形成口腔分解剂型的技术形成的多单位剂型(例如，口腔分解片剂)。

[0142] 在本文所述任何实施例的一些实施例中，包覆物及/或基质溶解于胃液及/或唾液中。

[0143] 在本文所述任何实施例的一些实施例中，包覆物及/或基质在不超过5分钟内溶解在胃液中。在一些这样的实施例中，包覆物及/或基质在不超过3分钟内溶解在胃液中。在一些实施例中，包覆物及/或基质在不超过2分钟内溶解在胃液中。在一些实施例中，包覆物及/或基质在不超过1分钟内溶解在胃液中。在一些实施例中，包覆物及/或基质在不超过30秒的时间内溶解在胃液中。在一些实施例中，包覆物及/或基质在不超过10秒的时间内溶解在胃液中。

[0144] 在本文所述任何实施例的一些实施例中，包覆物及/或基质在不超过60秒内溶于唾液中。在一些实施例中，包覆物及/或基质在不超过30秒内溶于唾液中。在一些实施例中，包覆物及/或基质在不超过10秒内溶于唾液中。在一些实施例中，包覆物及/或基质在不超过5秒内溶于唾液中。

[0145] 包覆物及/或基质的溶解可以使用多单位剂型(如本文所述)在本文所述的液体(例如模拟胃液、唾液)中测定，或者使用从其中形成包覆物及/或基质(例如，不存在单位剂型的多单位剂型)的相似量的物质测定。通过不存在原始包覆物及/或基质物质的可见材料

来显示溶解。然而，液体中的可见材料(例如悬浮在液体中)是由原始包覆物及/或基质物质衍生但与其分开的，并不限定使用术语“溶解”和“溶解的”。

[0146] 在本文所述的任何实施例的一些实施例中，关于一种能够在唾液中分解的多单位剂型，所述基质及/或包覆物由本领域已知的任何适于形成口腔分解剂型的组合物形成(例如口腔分解片剂)。

[0147] 在本文所述的任何相应实施例的一些实施例中，包覆物及/或基质包含分解剂。

[0148] 本文中所用术语“分解剂”是指在与水分接触时(例如在消化道中)膨胀(例如通过溶胀及/或形成气体)及/或溶解的物质，从而导致包含分解剂的剂型的分解。

[0149] 分解剂的实例包括但不限于交联聚乙烯吡咯烷酮(交聚维酮)、交联羧甲基纤维素(交联羧甲基纤维素，例如交联羧甲基纤维素钠)、非交联羧甲基纤维素(例如羧甲基纤维素钠)、淀粉(例如预胶化淀粉)、羟基乙酸淀粉钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、微晶纤维素、碳酸氢钠以及海藻酸(包括其盐)。

[0150] 在本文所述的任何相应实施例的一些实施例中，包覆物及/或基质包含对应其有效浓度的分解剂。各种分解剂的有效浓度是本领域技术人员已知的。

[0151] 交联聚乙烯吡咯烷酮的有效浓度的实例包括但不限于0.5至5重量百分比的浓度。

[0152] 交联羧甲基纤维素的有效浓度的实例包括但不限于1至4重量百分比的浓度。

[0153] 淀粉的有效浓度(例如预胶化淀粉)的实例包括但不限于浓度为5至20重量百分比的浓度。

[0154] 羟基乙酸淀粉钠的有效浓度的实例包括但不限于2至8重量百分比的浓度。

[0155] 非交联羧甲基纤维素(例如羧甲基纤维素钠)、甲基纤维素及/或羟丙基甲基纤维素的有效浓度的实例包括但不限于5至10重量百分比的浓度。

[0156] 微晶纤维素的有效浓度的实例包括但不限于10至20重量百分比的浓度。

[0157] 藻酸(包括其盐类)的有效浓度的实例包括但不限于1至10重量百分比的浓度。

[0158] 在本文所述的任何实施例的一些实施例中，其中单位剂型的释放特别快(例如，其中在吞咽之前在口腔中发生分解)，根据本文所述的任何相应实施例的分解剂的有效浓度可以例如高于上文所述的浓度范围。

[0159] 多单位剂型中的至少两种单位剂型可以相同(例如，大小、形状及/或组成)或彼此不同(任选地根据统计分布)。

[0160] 在本文所述任何实施例的一些实施例中，多单位剂型中的单位剂型的数量范围为2至10，任选地3至10，并且任选地4至10，根据任何本文描述的关于方法或用途的各个范围的数据。

[0161] 在本文所述任何实施例的一些实施例中，多单位剂型中的单位剂型的数量多于10，任选多于30，并且任选地多于100。

[0162] 相对少量(例如不超过10)的单位剂型可以任选地为片剂或丸剂的形式(例如，具有规则的尺寸和形状)，其可以通过本领域已知的任何合适的技术形成(例如压缩)。

[0163] 大量(例如，大于10)的单位剂型可任选地为颗粒形式，其可任选地通过本领域已知的任何合适技术形成(例如滚圆)。

[0164] 在本文所述任何实施例中的一些实施例，配制多单位剂型，使得多单位剂型的口服给药同时施用根据本文所述的任何相应实施例的至少两种单位剂型。

[0165] 根据本文所述任何实施例的一些实施例，口服施用多单位剂型(根据本文所述的任何相应实施例)时，所述治疗活性剂的一最大血浆浓度(Cmax)的特征为一受试者间变异系数小于100％。在一些这样的实施例中，受试者间变异系数小于90％。在一些实施例中，受试者间变异系数小于80％。在一些实施例中，受试者间变异系数小于70％。在一些实施例中，受试者间变异系数小于60％。在一些实施例中，受试者间变异系数小于50％。在一些实施例中，受试者间变异系数小于40％。在一些实施例中，受试者间变异系数小于30％。

[0166] 根据本文所述任何实施例的一些实施例，在口服施用多单位剂型(根据本文所述的任何相应实施例)后，所述治疗活性剂的一血浆浓度曲线下面积(AUC)的特征为一受试者间变异系数小于100％。在一些这样的实施例中，受试者间变异系数小于90％。在一些实施例中，受试者间变异系数小于80％。在一些实施例中，受试者间变异系数小于70％。在一些实施例中，受试者间变异系数小于60％。在一些实施例中，受试者间变异系数小于50％。在一些实施例中，受试者间变异系数小于40％。在一些实施例中，受试者间变异系数小于30％。

[0167] 关于根据降低血浆浓度的Cmax及/或AUC的可变性的一些实施例，口服施用所述多单位剂型时的Cmax及/或AUC表现出较小的可变性(例如由标准偏差或系数表示)。通过口服给予单一单位剂型的对应治疗，所述单一的单位剂型具有与所述至少两种所述单位剂型完全相同的组合物(根据本文所述的任何相应实施例)。

[0168] 对应的单一单位剂型(根据本文所述的任何相应实施例)优选通过相较于其的多单位剂型中的单位剂型相同的技术形成，例如，其中至少两种单位剂型和对应的单一单位剂型各自为片剂或丸剂(具有相同的赋形剂，如果有的话)的形式，其被包覆(例如在胶囊壳内)或未包覆。

[0169] 根据本文所述任何实施例中的一些实施例，口服施用多单位剂型(根据本文所述的任何相应实施例)时，所述治疗活性剂的一最大血浆浓度(Cmax)的特征为一受试者间变异系数小于所述治疗活性剂在口服给予一对应的单一的单位剂型后的一最大血浆浓度(Cmax)的一受试者间变异系数至少20％，所述对应的单一的单位剂型具有与所述多单位剂型中的所述至少两种所述单位剂型完全相同的组合物。在一些这样的实施例中，受试者间变异系数比口服给予上述单一单位剂型后的受试者间变异系数小至少30％。在一些这样的实施例中，受试者间变异系数比口服给予上述单一单位剂型后的受试者间变异系数小至少40％。在一些这样的实施例中，受试者间变异系数比口服给予上述单一单位剂型后的受试者间变异系数小至少50％。在一些这样的实施例中，所述受试者间变异系数比口服施用上述单一单位剂型时的受试者间变异系数小至少60％。在一些这样的实施例中，所述受试者间变异系数比口服施用上述单一单位剂型时的受试者间变异系数小至少70％。在一些这样的实施例中，所述受试者间变异系数比口服施用上述单一单位剂型时的受试者间变异系数小至少80％。在一些这样的实施例中，所述受试者间变异系数比口服施用上述单一单位剂型时的受试者间变异系数小至少90％。

[0170] 根据本文所述任何实施例的一些实施例，口服施用多剂型后(根据本文所述的任何相应实施例)，所述治疗活性剂的一血浆浓度曲线下面积(AUC)小于所述治疗活性剂在口服给予一对应的单一单位剂型后的一血浆浓度曲线下面积(AUC)的至少20％，所述对应的单一的单位剂型具有与所述多单位剂型中的所述至少两种所述单位剂型完全相同的组合

物。在一些这样的实施例中，受试者间变异系数比口服给予上述单一单位剂型后的受试者间变异系数小至少30％。在一些这样的实施例中，受试者间变异系数比口服给予上述单一单位剂型后的受试者间变异系数小至少40％。在一些这样的实施例中，受试者间变异系数比口服给予上述单一单位剂型后的受试者间变异系数小至少50％。在一些这样的实施例中，所述受试者间变异系数比口服施用上述单一单位剂型时的受试者间变异系数小至少60％。在一些这样的实施例中，受试者间变异系数比口服给予上述单一单位剂型后的受试者间变异系数小至少70％。在一些这样的实施例中，受试者间变异系数比口服给予上述单一单位剂型后的受试者间变异系数小至少80％。在一些这样的实施例中，受试者间变异系数比口服给予上述单一单位剂型后的受试者间变异系数小至少90％。

[0171] 在本文所述任何实施例中的一些实施例，根据本文所述任何相应实施例的多单位剂型用于治疗可通过口服施用一治疗活性剂治疗的病症(根据任何这里描述的各个实施例中的一种)。

[0172] 根据本发明一些实施例的一目的，提供了一种治疗有需求的一受试者的通过口服施用一治疗活性剂(根据本文所述的任何相应实施例)可被治疗的一病症的方法，所述方法包括：口服给予受试者根据本文所述的任何相应实施例的多单位剂型，其包含相应的治疗活性剂(根据本文所述的任何相应实施例)。

[0173] 吸收促进剂：

[0174] 根据本文所述任何实施例的优选实施例，所述至少两种剂型(根据本文所述的任何相应实施例)一起包含有效剂量的吸收促进剂，即有效促进剂型中的治疗活性剂的吸收的吸收促进剂的量。

[0175] 本文中所用术语“吸收促进剂”是指已知的化合物，其在口服给药后促进从胃肠道到体循环的大分子药物(例如，分子量至少为1千道尔顿的化合物)的吸收。本领域技术人员将认知到许多这样的吸收促进剂。

[0176] 在本文所述的任何实施例的一些中，吸收促进剂是具有末端N-(2-羟基苯甲酰基)氨基的脂肪酸(在ω位置，即远离脂肪酸的羧酸酯基团的末端)，或其盐类(例如一钠或二钠盐)。

[0177] 脂肪酸的长度为4至20个碳原子，任选地长度为4至18个碳原子，任选地长度为4至16个碳原子，任选地具有4至14个碳原子，任选地具有4至12个碳原子，任选地具有4至10个碳原子。在本文所述的任何实施例的一些中，脂肪酸的长度为6至20个碳原子，任选地长度为6至18个碳原子，任选地具有6至16个碳原子，任选地具有6至14个碳原子，任选地长度为6至12个碳原子，任选地长度为6至10个碳原子，并且任选地长度为8至10个碳原子。脂肪酸部分可以是饱和的(例如NAC中的辛酸和NAD中的癸酸)或不饱和的(即包含至少一个不饱和碳-碳键)。

[0178] 合适的脂肪酸的实例包括但不限于丁酸、辛酸和癸酸。

[0179] N-(2-羟基苯甲酰基)氨基可任选为被取代的或未被取代的(例如在其芳环上)。合适的取代基包括例如卤素(任选如氯)和烷氧基(任选如甲氧基)。取代的N-(2-羟基苯甲酰基)氨基的实施例包括但不限于N-(5-氯水杨酰基)氨基、N-(4-氯-2-羟基苯甲酰基)氨基、及N-(2-羟基-4-甲氧基苯甲酰基)基)氨基。

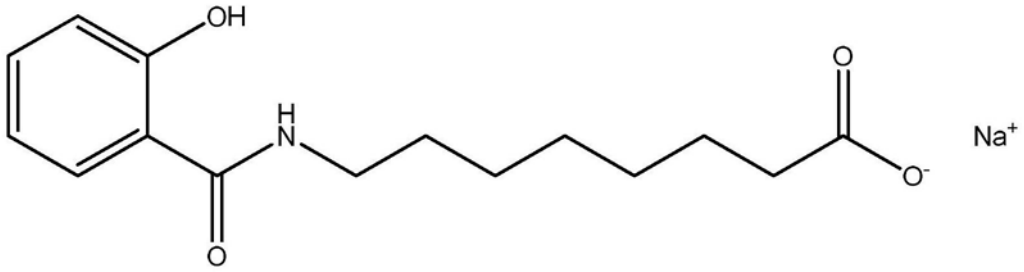
[0180] 适合的吸收促进剂的实施例包括但不限于NAC(8-N-(2-羟基苯甲酰基)氨基辛酸)

和NAD(10-N-(2-羟基苯甲酰基)氨基癸酸)及其盐类(例如单钠和二钠盐)。以及其衍生物(例如被氯及/或甲氧基取代的衍生物),如5-CNAC(8-N-(5-氯水杨酰基)氨基辛酸)及4-MOAC(8-N-(2-羟基-4)-甲氧基苯甲酰基)氨基辛酸)及其盐类(例如一钠和二钠盐)。

[0181] 在本文所述的任何实施例的一些中,吸收促进剂是其盐类的形式,例如钠盐。在示例性实施例中,钠盐是单钠盐。

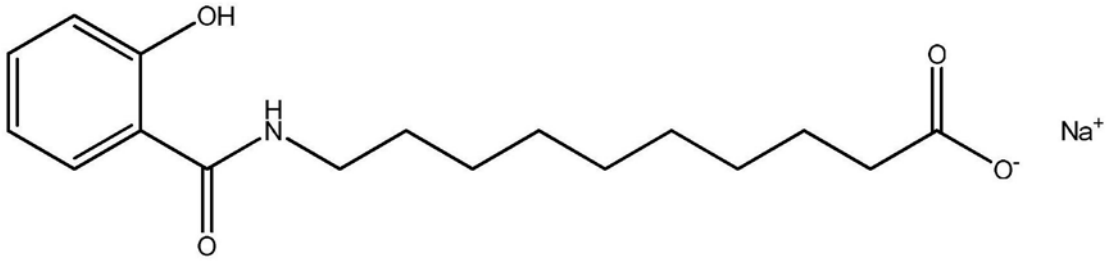
[0182] 在本文所述的任何实施例的一些中,吸收促进剂是NAC或NAD,或其盐类。在一些这样的实施例中,吸收促进剂是NAC或其盐类。

[0183] 如下所示,NAD的结构(描述为其钠盐,也称为"SNAD")与NAC(描述为其钠盐,也称为"SNAC")的结构仅在脂肪酸部分的长度上不同。基于不同的脂肪酸长度,与NAC和NAD相关的另外的吸收促进剂对于本领域技术人员来说是显而易见的。



NAC

[0184]



NAD

[0185] 在本文所述的任何一个实施例的一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型(一起使用)和任选地在每个单位剂型中的吸收促进剂浓度范围为2.5至99.4重量百分比。在一些前述实施例中,吸收促进剂的浓度范围为2.5至10重量百分比。在一些前述实施例中,吸收促进剂的浓度范围为8至15重量百分比。在一些前述实施例中,吸收促进剂的浓度范围为10至20重量百分比。在一些前述实施例中,吸收促进剂的浓度范围为15至30重量百分比。在一些前述实施例中,吸收促进剂的浓度范围为20-40重量百分比。在一些前述实施例中,吸收促进剂的浓度范围为30至50重量百分比。在一些前述实施例中,吸收促进剂的浓度范围为40至60重量百分比。在一些前述实施例中,吸收促进剂的浓度范围为50至70重量百分比。在一些前述实施例中,吸收促进剂的浓度范围为70至99.4重量百分比。在一些前述实施例中,吸收促进剂是NAC(8-N-(2-羟基苯甲酰基)氨基辛酸)或其盐类(例如,8-N-(2-羟基苯甲酰基)氨基辛酸钠)。

[0186] 在本文所述的任何一个实施例的一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型(一起)和任选地在每个单位剂型中的吸收促进剂的浓度为至少50重量百分比。在一些实施例中,吸收促进剂是NAC(8-N-(2-羟基苯甲酰基)氨基辛酸)或其盐(例如,8-N-(2-羟基苯甲

酰基)氨基辛酸钠)。

[0187] 在本文所述的任何一个实施例中的一些实施例,本文所述的至少两种单位剂型中的吸收促进剂的总量为至少约0.1毫克。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型中的吸收促进剂的总量为至少约0.2毫克。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型中的吸收促进剂的总量为至少约0.3毫克。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型中的吸收促进剂的总量为至少约0.4毫克。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型中的吸收促进剂的总量为至少约0.6毫克。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型中的吸收促进剂的总量为至少约0.8毫克。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型中的吸收促进剂的总量为至少约1毫克。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型中的吸收促进剂的总量为至少约1.5毫克。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型中的吸收促进剂的总量为至少约2毫克。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型中的吸收促进剂的总量为至少约2.5毫克。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型中的吸收促进剂的总量为至少约3毫克。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型中的吸收促进剂的总量为至少约5毫克。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型中的吸收促进剂的总量为至少约7毫克。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型中的吸收促进剂的总量为至少约10毫克。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型中的吸收促进剂的总量为至少约12毫克。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型中的吸收促进剂的总量为至少约15毫克。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型中的吸收促进剂的总量为至少约20毫克。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型中的吸收促进剂的总量为至少约30毫克。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型中的吸收促进剂的总量为至少约50毫克。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型中的吸收促进剂的总量为至少约70毫克。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型中的吸收促进剂的总量为至少约100毫克。在一些前述实施例中,吸收促进剂是NAC(8-N-(2-羟基苯甲酰基)氨基辛酸)或其盐类(例如,8-N-(2-羟基苯甲酰基)氨基辛酸钠)。

[0188] 在本文所述的任何一个实施例的一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型中的吸收促进剂的总量为0.1至1毫克。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型中的吸收促进剂的总量为0.2至1毫克。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型中的吸收促进剂的总量为0.3至1毫克。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型中的吸收促进剂的总量为0.5至1毫克。在一些前述实施例中,吸收促进剂是NAC(8-N-(2-羟基苯甲酰基)氨基辛酸)或其盐(例如,8-N-(2-羟基苯甲酰基)氨基辛酸钠)。

[0189] 在本文所述的任何一个实施例的一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型中的吸收促进剂的总量为0.1至2毫克。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型中的吸收促进剂的总量为0.2至2毫克。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型中的吸收促进剂的总量为0.3至2毫克。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型中的吸收促进剂的总量为0.5至2毫克。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型中的吸收促进剂的总量为1-2毫克。在一些前述实施例中,吸收促进剂是NAC(8-N-(2-羟基苯甲酰基)氨基辛酸)或其盐(例如,8-N-(2-羟基苯甲酰基)氨基辛酸钠)。

[0190] 在本文所述的任何一个实施例的一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型中的吸收促进剂的总量为1至10毫克。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型中的吸

收促进剂的总量为2至10毫克。在一些实施例中，本文所述的至少两种单位剂型中的吸收促进剂的总量为3至10毫克。在一些实施例中，本文所述的至少两种单位剂型中的吸收促进剂的总量为5至10毫克。在一些前述实施例中，吸收促进剂是NAC(8-N-(2-羟基苯甲酰基)氨基辛酸)或其盐(例如，8-N-(2-羟基苯甲酰基)氨基辛酸钠)。

[0191] 在本文所述的任何一个实施例的一些实施例中，本文所述的至少两种单位剂型中的吸收促进剂的总量为1至20毫克。在一些实施例中，本文所述的至少两种单位剂型中的吸收促进剂的总量为2至20毫克。在一些实施例中，本文所述的至少两种单位剂型中的吸收促进剂的总量为3至20毫克。在一些实施例中，本文所述的至少两种单位剂型中的吸收促进剂的总量为5至20毫克。在一些实施例中，本文所述的至少两种单位剂型中的吸收促进剂的总量为10至20毫克。在一些前述实施例中，吸收促进剂是NAC(8-N-(2-羟基苯甲酰基)氨基辛酸)或其盐(例如，8-N-(2-羟基苯甲酰基)氨基辛酸钠)。

[0192] 在本文所述的任何一个实施例的一些实施例中，本文所述的至少两种单位剂型中的吸收促进剂的总量为10至100毫克。在一些实施例中，本文所述的至少两种单位剂型中的吸收促进剂的总量为20至100毫克。在一些实施例中，本文所述的至少两种单位剂型中的吸收促进剂的总量为30至100毫克。在一些实施例中，本文所述的至少两种单位剂型中的吸收促进剂的总量为50至100毫克。在一些前述实施例中，吸收促进剂是NAC(8-N-(2-羟基苯甲酰基)氨基辛酸)或其盐(例如，8-N-(2-羟基苯甲酰基)氨基辛酸钠)。

[0193] 在本文所述的任何一个实施例的一些实施例中，本文所述的至少两种单位剂型中的吸收促进剂的总量为10-200毫克。在一些实施例中，本文所述的至少两种单位剂型中的吸收促进剂的总量为20至200毫克。在一些实施例中，本文所述的至少两种单位剂型中的吸收促进剂的总量为30至200毫克。在一些实施例中，本文所述的至少两种单位剂型中的吸收促进剂的总量为50至200毫克。在一些实施例中，本文所述的至少两种单位剂型中的吸收促进剂的总量为100至200毫克。在一些前述实施例中，吸收促进剂是NAC(8-N-(2-羟基苯甲酰基)氨基辛酸)或其盐(例如，8-N-(2-羟基苯甲酰基)氨基辛酸钠)。

[0194] 在本文所述的任何一个实施例的一些实施例中，本文所述的至少两种单位剂型中的吸收促进剂的总量为10至500毫克。在一些实施例中，本文所述的至少两种单位剂型中的吸收促进剂的总量为20至500毫克。在一些实施例中，本文所述的至少两种单位剂型中的吸收促进剂的总量为30至500毫克。在一些实施例中，本文所述的至少两种单位剂型中的吸收促进剂的总量为50至500毫克。在一些实施例中，本文所述的至少两种单位剂型中的吸收促进剂的总量为100至500毫克。在一些实施例中，本文所述的至少两种单位剂型中的吸收促进剂的总量为200至500毫克。在一些前述实施例中，吸收促进剂是NAC(8-N-(2-羟基苯甲酰基)氨基辛酸)或其盐(例如，8-N-(2-羟基苯甲酰基)氨基辛酸钠)。

[0195] 在本文所述的任何一个实施例的一些实施例中，本文所述的至少两种单位剂型中的吸收促进剂的总量为10至1000毫克。在一些实施例中，本文所述的至少两种单位剂型中的吸收促进剂的总量为20至1000毫克。在一些实施例中，本文所述的至少两种单位剂型中的吸收促进剂的总量为30至1000毫克。在一些实施例中，本文所述的至少两种单位剂型中的吸收促进剂的总量为50至1000毫克。在一些实施例中，本文所述的至少两种单位剂型中的吸收促进剂的总量为100至1000毫克。在一些实施例中，本文所述的至少两种单位剂型中的吸收促进剂的总量为200至1000毫克。在一些实施例中，本文所述的至少两种单位剂型中

的吸收促进剂的总量为500至1000毫克。在一些前述实施例中，吸收促进剂是NAC(8-N-(2-羟基苯甲酰基)氨基辛酸)或其盐(例如，8-N-(2-羟基苯甲酰基)氨基辛酸钠)。

[0196] 在本文所述的任何一个实施例的一些实施例中，本文所述的至少两种单位剂型中的吸收促进剂的总量为10至2000毫克。在一些实施例中，本文所述的至少两种单位剂型中的吸收促进剂的总量为20至2000毫克。在一些实施例中，本文所述的至少两种单位剂型中的吸收促进剂的总量为30至2000毫克。在一些实施例中，本文所述的至少两种单位剂型中的吸收促进剂的总量为50至2000毫克。在一些实施例中，本文所述的至少两种单位剂型中的吸收促进剂的总量为100至2000毫克。在一些实施例中，本文所述的至少两种单位剂型中的吸收促进剂的总量为200至2000毫克。在一些实施例中，本文所述的至少两种单位剂型中的吸收促进剂的总量为500至2000毫克。在一些实施例中，本文所述的至少两种单位剂型中的吸收促进剂的总量为1000至2000毫克。在一些前述实施例中，吸收促进剂是NAC(8-N-(2-羟基苯甲酰基)氨基辛酸)或其盐(例如，8-N-(2-羟基苯甲酰基)氨基辛酸钠)。

[0197] 在本文所述任一个实施例的一些实施例中，本文所述的每个单位剂型中的吸收促进剂的量为至少约0.01毫克。在一些实施例中，本文所述的每个单位剂型中的吸收促进剂的量为至少约0.02毫克。在一些实施例中，本文所述的每个单位剂型中的吸收促进剂的量为至少约0.03毫克。在一些实施例中，本文所述的每个单位剂型中的吸收促进剂的量为至少约0.04毫克。在一些实施例中，本文所述的每单位剂型中的吸收促进剂的量为至少约0.06毫克。在一些实施例中，本文所述的每单位剂型中的吸收促进剂的量为至少约0.08毫克。在一些实施例中，本文所述的每个单位剂型中的吸收促进剂的量为至少约0.1毫克。在一些实施例中，本文所述的每个单位剂型中的吸收促进剂的量为至少约0.15毫克。在一些实施例中，本文所述的每个单位剂型中的吸收促进剂的量为至少约0.2毫克。在一些实施例中，本文所述的每个单位剂型中的吸收促进剂的量为至少约0.25毫克。在一些实施例中，本文所述的每个单位剂型中的吸收促进剂的量为至少约0.3毫克。在一些实施例中，本文所述的每个单位剂型中的吸收促进剂的量为至少约0.5毫克。在一些实施例中，本文所述的每个单位剂型中的吸收促进剂的量为至少约0.7毫克。在一些实施例中，本文所述的每个单位剂型中的吸收促进剂的量为至少约1毫克。在一些实施例中，本文所述的每个单位剂型中的吸收促进剂的量为至少约1.2毫克。在一些实施例中，本文所述的每个单位剂型中的吸收促进剂的量为至少约1.5毫克。在一些实施例中，本文所述的每个单位剂型中的吸收促进剂的量为至少约2毫克。在一些实施例中，本文所述的每个单位剂型中的吸收促进剂的量为至少约3毫克。在一些实施例中，本文所述的每个单位剂型中的吸收促进剂的量为至少约5毫克。在一些实施例中，本文所述的每个单位剂型中的吸收促进剂的量为至少约7毫克。在一些实施例中，本文所述的每个单位剂型中的吸收促进剂的量为至少约10毫克。在一些实施例中，本文所述的每个单位剂型中的吸收促进剂的量为至少约20毫克。在一些实施例中，本文所述的每个单位剂型中的吸收促进剂的量为至少约30毫克。在一些前述实施例中，吸收促进剂是NAC(8-N-(2-羟基苯甲酰基)氨基辛酸)或其盐(例如，8-N-(2-羟基苯甲酰基)氨基辛酸钠)。

[0198] 在本文所述的任何一个实施例的一些实施例中，本文所述的每个单位剂型中的吸收促进剂的量为0.01至0.1毫克。在一些实施例中，本文所述的每个单位剂型中的吸收促进剂的量在0.02至0.1毫克的范围内。在一些实施例中，本文所述的每个单位剂型中的吸收促

进剂的量在0.03至0.1毫克的范围内。在一些实施例中，本文所述的每个单位剂型中的吸收促进剂的量为0.05至0.1毫克。在一些前述实施例中，吸收促进剂是NAC(8-N-(2-羟基苯甲酰基)氨基辛酸)或其盐(例如，8-N-(2-羟基苯甲酰基)氨基辛酸钠)。

[0199] 在本文所述任一个实施例的一些实施例中，本文所述的每个单位剂型中的吸收促进剂的量为0.01至0.2毫克。在一些实施例中，本文所述的每个单位剂型中的吸收促进剂的量在0.02至0.2毫克的范围内。在一些实施例中，本文所述的每个单位剂型中的吸收促进剂的量在0.03至0.2毫克的范围内。在一些实施例中，本文所述的每个单位剂型中的吸收促进剂的量为0.05至0.2毫克的范围内。在一些实施例中，本文所述的每个单位剂型中的吸收促进剂的量为0.1至0.2毫克的范围内。在一些前述实施例中，吸收促进剂是NAC(8-N-(2-羟基苯甲酰基)氨基辛酸)或其盐(例如，8-N-(2-羟基苯甲酰基)氨基辛酸钠)。

[0200] 在本文所述的任何一个实施例的一些实施例中，本文所述的每个单位剂型中的吸收促进剂的量为0.1至1毫克的范围内。在一些实施例中，本文所述的每个单位剂型中的吸收促进剂的量为0.2至1毫克的范围内。在一些实施例中，本文所述的每个单位剂型中的吸收促进剂的量为0.3至1毫克的范围内。在一些实施例中，本文所述的每个单位剂型中的吸收促进剂的量为0.5至1毫克的范围内。在一些前述实施例中，吸收促进剂是NAC(8-N-(2-羟基苯甲酰基)氨基辛酸)或其盐(例如，8-N-(2-羟基苯甲酰基)氨基辛酸钠)。

[0201] 在本文所述的任何一个实施例的一些实施例中，本文所述的每个单位剂型中的吸收促进剂的量为0.1至2毫克的范围内。在一些实施例中，本文所述的每个单位剂型中的吸收促进剂的量在0.2至2毫克的范围内。在一些实施例中，本文所述的每个单位剂型中的吸收促进剂的量为0.3至2毫克的范围内。在一些实施例中，本文所述的每个单位剂型中的吸收促进剂的量为0.5至2毫克的范围内。在一些实施例中，本文所述的每个单位剂型中的吸收促进剂的量在1至2毫克的范围内。在一些前述实施例中，吸收促进剂是NAC(8-N-(2-羟基苯甲酰基)氨基辛酸)或其盐(例如，8-N-(2-羟基苯甲酰基)氨基辛酸钠)。

[0202] 在本文所述的任何一个实施例的一些实施例中，本文所述的每个单位剂型中的吸收促进剂的量为1至10毫克的范围内。在一些实施例中，本文所述的每个单位剂型中的吸收促进剂的量为2至10毫克的范围内。在一些实施例中，本文所述的每个单位剂型中的吸收促进剂的量为3至10毫克的范围内。在一些实施例中，本文所述的每个单位剂型中的吸收促进剂的量为5至10毫克的范围内。在一些前述实施例中，吸收促进剂是NAC(8-N-(2-羟基苯甲酰基)氨基辛酸)或其盐(例如，8-N-(2-羟基苯甲酰基)氨基辛酸钠)。

[0203] 在本文所述任一个实施例的一些实施例中，本文所述的每个单位剂型中的吸收促进剂的量为1-20毫克的范围内。在一些实施例中，本文所述的每个单位剂型中的吸收促进剂的量为2至20毫克的范围内。在一些实施例中，本文所述的每个单位剂型中的吸收促进剂的量为3至20毫克的范围内。在一些实施例中，本文所述的每个单位剂型中的吸收促进剂的量为5至20毫克的范围内。在一些实施例中，本文所述的每个单位剂型中的吸收促进剂的量为10至20毫克的范围内。在一些前述实施例中，吸收促进剂是NAC(8-N-(2-羟基苯甲酰基)氨基辛酸)或其盐(例如，8-N-(2-羟基苯甲酰基)氨基辛酸钠)。

[0204] 在本文所述任一个实施例的一些实施例中，本文所述的每个单位剂型中的吸收促进剂的量为1-50毫克的范围内。在一些实施例中，本文所述的每个单位剂型中的吸收促进剂的量为2-50毫克的范围内。在一些实施例中，本文所述的每个单位剂型中的吸收促进剂

的量为3至50毫克的范围内。在一些实施例中，本文所述的每个单位剂型中的吸收促进剂的量为5至50毫克的范围内。在一些实施例中，本文所述的每个单位剂型中的吸收促进剂的量为10至50毫克的范围内。在一些实施例中，本文所述的每个单位剂型中的吸收促进剂的量为20至50毫克的范围内。在一些前述实施例中，吸收促进剂是NAC(8-N-(2-羟基苯甲酰基)氨基辛酸)或其盐(例如，8-N-(2-羟基苯甲酰基)氨基辛酸钠)。

[0205] 在本文所述的任何一个实施例的一些实施例中，本文所述的每个单位剂型中的吸收促进剂的量为1-100毫克的范围内。在一些实施例中，本文所述的每个单位剂型中的吸收促进剂的量为2至100毫克的范围内。在一些实施例中，本文所述的每个单位剂型中的吸收促进剂的量为3至100毫克的范围内。在一些实施例中，本文所述的每个单位剂型中的吸收促进剂的量为5至100毫克的范围内。在一些实施例中，本文所述的每个单位剂型中的吸收促进剂的量在10至100毫克的范围内的范围内。在一些实施例中，本文所述的每个单位剂型中的吸收促进剂的量为20至100毫克的范围内。在一些实施例中，本文所述的每个单位剂型中的吸收促进剂的量为50至100毫克的范围内。在一些前述实施例中，吸收促进剂是NAC(8-N-(2-羟基苯甲酰基)氨基辛酸)或其盐(例如，8-N-(2-羟基苯甲酰基)氨基辛酸钠)。

[0206] 在本文所述的任一实施例的一些实施例中，本文所述的每个单位剂型中的吸收促进剂的量为1至300毫克的范围内。在一些实施例中，本文所述的每个单位剂型中的吸收促进剂的量为2至300毫克的范围内。在一些实施例中，本文所述的每个单位剂型中的吸收促进剂的量为3至300毫克的范围内。在一些实施例中，本文所述的每个单位剂型中的吸收促进剂的量为5至300毫克的范围内。在一些实施例中，本文所述的每个单位剂型中的吸收促进剂的量为10至300毫克的范围内。在一些实施例中，本文所述的每个单位剂型中的吸收促进剂的量为20至300毫克的范围内。在一些实施例中，本文所述的每个单位剂型中的吸收促进剂的量为50至300毫克的范围内。在一些实施例中，本文所述的每个单位剂型中的吸收促进剂的量为100至300毫克的范围内。在一些前述实施例中，吸收促进剂是NAC(8-N-(2-羟基苯甲酰基)氨基辛酸)或其盐(例如，8-N-(2-羟基苯甲酰基)氨基辛酸钠)。

[0207] 在本文所述的任一实施例的一些实施例中，关于一种或多种单位剂型中的吸收促进剂的量，治疗活性剂的量根据本文所述的吸收促进剂与治疗活性剂的比率中的任何一种而定。在一些实施例中，(多个)单位剂型还包含至少一种蛋白酶抑制剂，其量为根据本文所述的蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的比率中的任何一种。在一些前述实施例中，吸收促进剂是NAC(8-N-(2-羟基苯甲酰基)氨基辛酸)或其盐(例如，8-N-(2-羟基苯甲酰基)氨基辛酸钠)。

[0208] 在本文所述的任一实施例的一些实施例中，本文所述的至少两种单位剂型(合在一起)中吸收促进剂与治疗活性剂的重量比在5:1至10:1的范围内(吸收促进剂:治疗活性剂)。在一些实施例中，所述比例为约7.5:1。在一些实施例中，本文所述的单位剂型还包含蛋白酶抑制剂。在一些前述实施例中，其中所述剂型包含蛋白酶抑制剂，本文所述的至少两种单位剂型(合在一起)中蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比在1:1至5:1的范围内(蛋白酶抑制剂:治疗活性剂)，任选为约3:1。在一些实施例中，本文所述的至少两种单位剂型(合在一起)中蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比为5:1至10:1的范围内，任选为约7.5:1。在一些实施例中，本文所述的至少两种单位剂型(合在一起)中蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比为10:1至20:1的范围内，任选约15:1。在一些实施例中，本文所述的至少两种单位剂

型(合在一起)中蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比为20:1至30:1的范围内,任选约25:1。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型(合在一起)中蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比在30:1至40:1的范围内,任选地约35:1。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型(合在一起)中蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比为40:1至50:1的范围内,任选约45:1。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型(合在一起)中蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比为50:1至75:1的范围内,任选约62.5:1。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型(合在一起)中蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比为75:1至100:1的范围内,任选约87.5:1。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型(合在一起)中蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比为100:1至200:1的范围内,任选地约150:1。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型(合在一起)中蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比为200:1至300:1的范围内,任选地约250:1。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型(合在一起)中蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比为300:1至400:1的范围内,任选地约350:1。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型(合在一起)中蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比为400:1至500:1的范围内,任选约450:1。在一些实施例中,蛋白酶抑制剂是大豆胰蛋白酶抑制剂。在一些前述实施例中,吸收促进剂是NAC(8-N-(2-羟基苯甲酰基)氨基辛酸)或其盐(例如,8-N-(2-羟基苯甲酰基)氨基辛酸钠)。

[0209] 在本文所述任一个实施例的一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型(合在一起)中吸收促进剂与治疗活性剂的重量比在10:1至20:1的范围内(吸收促进剂:治疗活性剂)。在一些实施例中,所述比例为约15:1。在一些实施例中,所述剂型还包含蛋白酶抑制剂。在一些前述实施例中,其中所述剂型包含蛋白酶抑制剂,本文所述的至少两种单位剂型(合在一起)中蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比在1:1至5:1的范围内(蛋白酶抑制剂:治疗活性剂),任选约3:1。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型(合在一起)中蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比为5:1至10:1的范围内,任选约7.5:1。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型(合在一起)中蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比为10:1至20:1的范围内,任选约15:1。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型(合在一起)中蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比为20:1至30:1的范围内,任选约25:1。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型(合在一起)中蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比在30:1至40:1的范围内,任选地约35:1。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型(合在一起)中蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比为40:1至50:1的范围内,任选约45:1。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型(合在一起)中蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比为50:1至75:1的范围内,任选约62.5:1。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型(合在一起)中蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比为75:1至100:1的范围内,任选约87.5:1。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型(合在一起)中蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比为100:1至200:1的范围内,任选地约150:1。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型(合在一起)中蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比为200:1至300:1的范围内,任选地约250:1。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型(合在一起)中蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比为300:1至400:1的范围内,任选地约350:1。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型(合在一起)中蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比为400:1至500:1的范围内,任选约450:1。在一些实施例中,蛋白酶抑制剂是大豆胰蛋白酶

抑制剂。在一些前述实施例中，吸收促进剂是NAC(8-N-(2-羟基苯甲酰基)氨基辛酸)或其盐(例如，8-N-(2-羟基苯甲酰基)氨基辛酸钠)。

[0210] 在本文所述的任何一个实施例的一些实施例中，本文所述的至少两种单位剂型(合在一起)中吸收促进剂与治疗活性剂的重量比在20:1至30:1的范围内(吸收促进剂:治疗活性剂)。在一些实施例中，所述比例为约25:1。在一些实施例中，剂型还包含蛋白酶抑制剂。在一些前述实施例中，其中所述剂型包含蛋白酶抑制剂，本文所述的至少两种单位剂型(合在一起)中蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比在1:1至5:1的范围内(蛋白酶抑制剂:治疗活性剂)，任选约3:1。在一些实施例中，本文所述的至少两种单位剂型(合在一起)中蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比为5:1至10:1的范围内，任选约7.5:1。在一些实施例中，本文所述的至少两种单位剂型(合在一起)中蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比为10:1至20:1的范围内，任选约15:1。在一些实施例中，本文所述的至少两种单位剂型(合在一起)中蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比为20:1至30:1的范围内，任选约25:1。在一些实施例中，本文所述的至少两种单位剂型(合在一起)中蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比在30:1至40:1的范围内，任选地约35:1。在一些实施例中，本文所述的至少两种单位剂型(合在一起)中蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比为40:1至50:1的范围内，任选约45:1。在一些实施例中，本文所述的至少两种单位剂型(合在一起)中蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比为50:1至75:1的范围内，任选约62.5:1。在一些实施例中，本文所述的至少两种单位剂型(合在一起)中蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比为75:1至100:1的范围内，任选约87.5:1。在一些实施例中，本文所述的至少两种单位剂型(合在一起)中蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比为100:1至200:1的范围内，任选地约150:1。在一些实施例中，本文所述的至少两种单位剂型(合在一起)中蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比为200:1至300:1的范围内，任选地约250:1。在一些实施例中，本文所述的至少两种单位剂型(合在一起)中蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比为300:1至400:1的范围内，任选地约350:1。在一些实施例中，本文所述的至少两种单位剂型(合在一起)中蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比为400:1至500:1的范围内，任选约450:1。在一些实施例中，蛋白酶抑制剂是大豆胰蛋白酶抑制剂。在一些前述实施例中，吸收促进剂是NAC(8-N-(2-羟基苯甲酰基)氨基辛酸)或其盐(例如，8-N-(2-羟基苯甲酰基)氨基辛酸钠)。

[0211] 在本文所述的任何一个实施例的一些实施例中，本文所述的至少两种单位剂型中的吸收促进剂与治疗活性剂的重量比(合在一起)在30:1至50:1的范围内(吸收促进剂:治疗活性剂)。在一些实施例中，所述比例为约40:1。在一些实施例中，所述剂型还包含蛋白酶抑制剂。在一些前述实施例中，其中所述剂型包含蛋白酶抑制剂，本文所述的至少两种单位剂型(合在一起)中蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比在1:1至5:1的范围内(蛋白酶抑制剂:治疗活性剂)，任选约3:1。在一些实施例中，本文所述的至少两种单位剂型(合在一起)中蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比为5:1至10:1的范围内，任选约7.5:1。在一些实施例中，本文所述的至少两种单位剂型(合在一起)中蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比为10:1至20:1的范围内，任选约15:1。在一些实施例中，本文所述的至少两种单位剂型(合在一起)中蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比为20:1至30:1的范围内，任选约25:1。在一些实施例中，本文所述的至少两种单位剂型(合在一起)中蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比在30:1至40:1的范围内，任选地约35:1。在一些实施例中，本文所述的至少两种单位剂型

(合在一起)中蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比为40:1至50:1的范围内,任选约45:1。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型(合在一起)中蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比为50:1至75:1的范围内,任选约62.5:1。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型(合在一起)中蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比为75:1至100:1的范围内,任选约87.5:1。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型(合在一起)中蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比为100:1至200:1的范围内,任选地约150:1。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型(合在一起)中蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比为200:1至300:1的范围内,任选地约250:1。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型(合在一起)中蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比为300:1至400:1的范围内,任选地约350:1。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型(合在一起)中蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比为400:1至500:1的范围内,任选约450:1。在一些实施例中,蛋白酶抑制剂是大豆胰蛋白酶抑制剂。在一些前述实施例中,吸收促进剂是NAC(8-N-(2-羟基苯甲酰基)氨基辛酸)或其盐(例如,8-N-(2-羟基苯甲酰基)氨基辛酸钠)。

[0212] 在本文所述的任何一个实施例的一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型中的吸收促进剂与治疗活性剂的重量比(合在一起)在50:1至100:1的范围内(吸收促进剂:治疗活性剂)。在一些实施例中,所述比例为约75:1。在一些实施例中,所述剂型还包含蛋白酶抑制剂。在一些前述实施例中,其中所述剂型包含蛋白酶抑制剂,本文所述的至少两种单位剂型(合在一起)中蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比在1:1至5:1的范围内(蛋白酶抑制剂:治疗活性剂),任选约3:1。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型(合在一起)中蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比为5:1至10:1的范围内,任选约7.5:1。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型(合在一起)中蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比为10:1至20:1的范围内,任选约15:1。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型(合在一起)中蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比为20:1至30:1的范围内,任选约25:1。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型(合在一起)中蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比在30:1至40:1的范围内,任选地约35:1。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型(合在一起)中蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比为40:1至50:1的范围内,任选约45:1。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型(合在一起)中蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比为50:1至75:1的范围内,任选约62.5:1。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型(合在一起)中蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比为75:1至100:1的范围内,任选约87.5:1。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型(合在一起)中蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比为100:1至200:1的范围内,任选地约150:1。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型(合在一起)中蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比为200:1至300:1的范围内,任选地约250:1。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型(合在一起)中蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比为300:1至400:1的范围内,任选地约350:1。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型(合在一起)中蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比为400:1至500:1的范围内,任选约450:1。在一些实施例中,蛋白酶抑制剂是大豆胰蛋白酶抑制剂。在一些前述实施例中,吸收促进剂是NAC(8-N-(2-羟基苯甲酰基)氨基辛酸)或其盐(例如,8-N-(2-羟基苯甲酰基)氨基辛酸钠)。

[0213] 在本文所述的任何一个实施例的一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型中

的吸收促进剂与治疗活性剂的重量比(合在一起)在100:1至200:1的范围内(吸收促进剂:治疗活性剂)。在一些实施例中,所述比例为约150:1。在一些实施例中,所述剂型还包含蛋白酶抑制剂。在一些前述实施例中,其中所述剂型包含蛋白酶抑制剂,本文所述的至少两种单位剂型(合在一起)中蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比在1:1至5:1的范围内(蛋白酶抑制剂:治疗活性剂),任选约3:1。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型(合在一起)中蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比为5:1至10:1的范围内,任选约7.5:1。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型(合在一起)中蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比为10:1至20:1的范围内,任选约15:1。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型(合在一起)中蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比为20:1至30:1的范围内,任选约25:1。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型(合在一起)中蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比在30:1至40:1的范围内,任选地约35:1。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型(合在一起)中蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比为40:1至50:1的范围内,任选约45:1。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型(合在一起)中蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比为50:1至75:1的范围内,任选约62.5:1。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型(合在一起)中蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比为75:1至100:1的范围内,任选约87.5:1。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型(合在一起)中蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比为100:1至200:1的范围内,任选地约150:1。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型(合在一起)中蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比为200:1至300:1的范围内,任选地约250:1。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型(合在一起)中蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比为300:1至400:1的范围内,任选地约350:1。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型(合在一起)中蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比为400:1至500:1的范围内,任选约450:1。在一些实施例中,蛋白酶抑制剂是大豆胰蛋白酶抑制剂。在一些前述实施例中,吸收促进剂是NAC(8-N-(2-羟基苯甲酰基)氨基辛酸)或其盐(例如,8-N-(2-羟基苯甲酰基)氨基辛酸钠)。

[0214] 在本文所述的任何一个实施例的一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型中的吸收促进剂与治疗活性剂的重量比(合在一起)在200:1至300:1的范围内(吸收促进剂:治疗活性剂)。在一些实施例中,所述比例为约250:1。在一些实施例中,所述剂型还包含蛋白酶抑制剂。在一些前述实施例中,其中所述剂型包含蛋白酶抑制剂,本文所述的至少两种单位剂型(合在一起)中蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比在1:1至5:1的范围内(蛋白酶抑制剂:治疗活性剂),任选约3:1。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型(合在一起)中蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比为5:1至10:1的范围内,任选约7.5:1。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型(合在一起)中蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比为10:1至20:1的范围内,任选约15:1。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型(合在一起)中蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比为20:1至30:1的范围内,任选约25:1。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型(合在一起)中蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比在30:1至40:1的范围内,任选地约35:1。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型(合在一起)中蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比为40:1至50:1的范围内,任选约45:1。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型(合在一起)中蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比为50:1至75:1的范围内,任选约62.5:1。在一些实施例中,本文所述的至少两种

单位剂型(合在一起)中蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比为75:1至100:1的范围内,任选约87.5:1。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型(合在一起)中蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比为100:1至200:1的范围内,任选地约150:1。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型(合在一起)中蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比为200:1至300:1的范围内,任选地约250:1。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型(合在一起)中蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比为300:1至400:1的范围内,任选地约350:1。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型(合在一起)中蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比为400:1至500:1的范围内,任选约450:1。在一些实施例中,蛋白酶抑制剂是大豆胰蛋白酶抑制剂。在一些前述实施例中,吸收促进剂是NAC(8-N-(2-羟基苯甲酰基)氨基辛酸)或其盐(例如,8-N-(2-羟基苯甲酰基)氨基辛酸钠)。

[0215] 在本文所述的任何一个实施例的一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型中的吸收促进剂与治疗活性剂的重量比(合在一起)在300:1至500:1的范围内(吸收促进剂:治疗活性剂)。在一些实施例中,所述比例为约400:1。在一些实施例中,所述剂型还包含蛋白酶抑制剂。在一些前述实施例中,其中所述剂型包含蛋白酶抑制剂,本文所述的至少两种单位剂型(合在一起)中蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比在1:1至5:1的范围内(蛋白酶抑制剂:治疗活性剂),任选约3:1。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型(合在一起)中蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比为5:1至10:1的范围内,任选约7.5:1。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型(合在一起)中蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比为10:1至20:1的范围内,任选约15:1。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型(合在一起)中蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比为20:1至30:1的范围内,任选约25:1。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型(合在一起)中蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比在30:1至40:1的范围内,任选地约35:1。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型(合在一起)中蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比为40:1至50:1的范围内,任选约45:1。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型(合在一起)中蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比为50:1至75:1的范围内,任选约62.5:1。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型(合在一起)中蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比为75:1至100:1的范围内,任选约87.5:1。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型(合在一起)中蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比为100:1至200:1的范围内,任选地约150:1。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型(合在一起)中蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比为200:1至300:1的范围内,任选地约250:1。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型(合在一起)中蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比为300:1至400:1的范围内,任选地约350:1。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型(合在一起)中蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比为400:1至500:1的范围内,任选约450:1。在一些实施例中,蛋白酶抑制剂是大豆胰蛋白酶抑制剂。在一些前述实施例中,吸收促进剂是NAC(8-N-(2-羟基苯甲酰基)氨基辛酸)或其盐(例如,8-N-(2-羟基苯甲酰基)氨基辛酸钠)。

[0216] 在本文所述的任何一个实施例的一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型中的吸收促进剂与治疗活性剂的重量比(合在一起)在500:1至1000:1的范围内(吸收促进剂:治疗活性剂)。在一些实施例中,所述比例为约750:1。在一些实施例中,所述剂型还包含蛋白酶抑制剂。在一些前述实施例中,其中所述剂型包含蛋白酶抑制剂,本文所述的至少两种

单位剂型(合在一起)中蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比在1:1至5:1的范围内(蛋白酶抑制剂:治疗活性剂),任选约3:1。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型(合在一起)中蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比为5:1至10:1的范围内,任选约7.5:1。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型(合在一起)中蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比为10:1至20:1的范围内,任选约15:1。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型(合在一起)中蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比为20:1至30:1的范围内,任选约25:1。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型(合在一起)中蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比在30:1至40:1的范围内,任选地约35:1。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型(合在一起)中蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比为40:1至50:1的范围内,任选约45:1。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型(合在一起)中蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比为50:1至75:1的范围内,任选约62.5:1。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型(合在一起)中蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比为75:1至100:1的范围内,任选约87.5:1。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型(合在一起)中蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比为100:1至200:1的范围内,任选地约150:1。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型(合在一起)中蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比为200:1至300:1的范围内,任选地约250:1。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型(合在一起)中蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比为300:1至400:1的范围内,任选地约350:1。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型(合在一起)中蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比为400:1至500:1的范围内,任选约450:1。在一些实施例中,蛋白酶抑制剂是大豆胰蛋白酶抑制剂。在一些前述实施例中,吸收促进剂是NAC(8-N-(2-羟基苯甲酰基)氨基辛酸)或其盐(例如,8-N-(2-羟基苯甲酰基)氨基辛酸钠)。

[0217] 治疗活性剂:

[0218] 在本文所述任一个实施例的一些实施例中,根据本文所述任一目的的至少两种单位剂型共同包含至少50微克治疗活性剂。在一些实施例中,所述至少两种单位剂型共同包含至少100微克治疗活性剂。在一些实施例中,所述至少两种单位剂型共同包含至少200微克治疗活性剂。在一些实施例中,所述至少两种单位剂型共同包含至少500微克治疗活性剂。在一些实施例中,单位剂型中吸收促进剂的量根据本文所述的吸收促进剂与治疗活性剂的比率中的任何一种而定。在一些实施例中,吸收促进剂是NAC(8-N-(2-羟基苯甲酰基)氨基辛酸)或其盐(例如,8-N-(2-羟基苯甲酰基)氨基辛酸钠)。在一些实施例中,单位剂型还包含至少一种蛋白酶抑制剂,其量为根据本文所述的蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的比率中的任何一种而定。

[0219] 在本文所述任一个实施例的一些实施例中,根据本文所述任一目的的至少两种单位剂型共同包含2000微克或更少的治疗活性剂。在一些实施例中,所述至少两种单位剂型共同包含1000微克或更少的治疗活性剂。在一些实施例中,单位剂型中吸收促进剂的量根据本文所述的吸收促进剂与治疗活性剂的比率中的任何一种而定。在一些实施例中,吸收促进剂是NAC(8-N-(2-羟基苯甲酰基)氨基辛酸)或其盐(例如,8-N-(2-羟基苯甲酰基)氨基辛酸钠)。在一些实施例中,单位剂型还包含至少一种蛋白酶抑制剂,其量为根据本文所述的蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的比率中的任何一种而定。

[0220] 在本文所述任一个实施例的一些实施例中,所述至少两种单位剂型一起包含100

至3000微克治疗活性剂。在一些实施例中，所述至少两种单位剂型一起包含200至2000微克治疗活性剂。在一些实施例中，所述至少两种单位剂型一起包含500至1000微克的治疗活性剂。在一些实施例中，所述至少两种单位剂型一起包含约750微克治疗活性剂。在一些实施例中，所述至少两种单位剂型一起包含1000至3000微克治疗活性剂。在一些实施例中，所述至少两种单位剂型一起包含1500至2500微克的治疗活性剂。在一些实施例中，所述至少两种单位剂型一起包含约2000微克治疗活性剂。在一些实施例中，治疗活性剂是副甲状腺激素或其片段。在一些实施例中，治疗活性剂是特立帕肽。在一些实施例中，单位剂型中吸收促进剂的量根据本文所述的吸收促进剂与治疗活性剂的比率中的任何一种而定。在一些实施例中，吸收促进剂是NAC(8-N-(2-羟基苯甲酰基)氨基辛酸)或其盐(例如，8-N-(2-羟基苯甲酰基)氨基辛酸钠)。在一些实施例中，单位剂型还包含至少一种蛋白酶抑制剂，其量为根据本文所述的蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的比率中的任何一种而定。

[0221] 在本文所述任一实施例的一些实施例中，根据本文所述任一方面的每个单位剂型包含至少5微克治疗活性剂。在一些实施例中，每个单位剂型包含至少10微克治疗活性剂。在一些实施例中，每个单位剂型包含至少20微克治疗活性剂。在一些实施例中，每个单位剂型包含至少50微克治疗活性剂。在一些实施例中，每个单位剂型包含至少100微克治疗活性剂。在一些实施例中，每个单位剂型包含至少200微克治疗活性剂。在一些实施例中，每个单位剂型中的吸收促进剂的量与本文所述的吸收促进剂与治疗活性剂的比率中的任何一个一致。在一些实施例中，吸收促进剂是NAC(8-N-(2-羟基苯甲酰基)氨基辛酸)或其盐(例如，8-N-(2-羟基苯甲酰基)氨基辛酸钠)。在一些实施例中，每个单位剂型还包含至少一种蛋白酶抑制剂，其量为与本文所述的蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的比率中的任何一种一致。

[0222] 在本文所述任一个实施例的一些实施例中，根据本文所述任一目的的每个单位剂型包含1000微克或更少的治疗活性剂。在一些实施例中，每个单位剂型包含500微克或更少的治疗活性剂。在一些实施例中，每个单位剂型中的吸收促进剂的量与本文所述的吸收促进剂与治疗活性剂的比率中的任何一个一致。在一些实施例中，吸收促进剂是NAC(8-N-(2-羟基苯甲酰基)氨基辛酸)或其盐(例如，8-N-(2-羟基苯甲酰基)氨基辛酸钠)。在一些实施例中，每个单位剂型还包含至少一种蛋白酶抑制剂，其量与本文所述的蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的比率中的任何一种一致。

[0223] 在本文所述任一个实施例的一些实施例中，每个单位剂型包含10至1000微克治疗活性剂。在一些实施例中，每个单位剂型包含20至1000微克治疗活性剂。在一些实施例中，每个单位剂型包含50至1000微克治疗活性剂。在一些实施例中，每个单位剂型包含100至750微克治疗活性剂。在一些实施例中，每个单位剂型包含约500微克治疗活性剂。在一些实施例中，治疗活性剂是副甲状腺激素或其片段。在一些实施例中，治疗活性剂是特立帕肽。在一些实施例中，每个单位剂型中的吸收促进剂的量与本文所述的吸收促进剂与治疗活性剂的比率中的任何一个一致。在一些实施例中，吸收促进剂是NAC(8-N-(2-羟基苯甲酰基)氨基辛酸)或其盐(例如，8-N-(2-羟基苯甲酰基)氨基辛酸钠)。在一些实施例中，每个单位剂型还包含至少一种蛋白酶抑制剂，其量为根据本文所述的蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的比率中的任何一种。

[0224] 根据本发明一些实施例的一目的，提供了药物组合物的单位剂型，其包含少于200微克的副甲状腺激素或其片段(例如特立帕肽)，和根据本文描述的任何相应实施例(例如，

NAC或其盐)的吸收促进剂。在一些这样的实施例中,所述单位剂型包含少于100微克的副甲状腺激素或其片段。

[0225] 包含少于200微克的副甲状腺激素或其片段的单位剂型在本身给药时对正常身体没有显着影响,但当根据本文所述的任何相应实施例同时给药时,这种单位剂型可能是有利的。

[0226] 在本文所述的任何实施例的一些此类实施例中,关于一种包含少于200微克的副甲状腺激素或其片段的单位剂型,所述单位剂型包含至少5微克的副甲状腺激素或其片段,任选地在至少10微克,任选地至少20微克,任选地至少50微克,和任选地至少100微克的副甲状腺激素或其片段。

[0227] 本文所述的组合物特别适用于促进治疗活性剂的吸收,所述治疗活性剂在口服给药时的吸收受到限制,例如,大分子量、强亲水性(例如其抑制胃肠道中脂质膜的交叉)、及/或胃肠道中的降解(例如通过蛋白水解)。

[0228] 在本文所述任一个实施例的一些实施例中,包含在本文所述的任何组合物(包括组合物单位剂型)中的治疗活性剂具有至少0.5千道尔顿的分子量。在一些实施例中,分子量的一范围为0.5至150千道尔顿。在一些实施例中,分子量的一范围为0.5至100千道尔顿。在一些实施例中,分子量的一范围为0.5至75千道尔顿。在一些实施例中,分子量的一范围为0.5至50千道尔顿。在一些实施例中,分子量的一范围为0.5至30千道尔顿。在一些实施例中,分子量的一范围为0.5至20千道尔顿。在一些实施例中,分子量的一范围为0.5至10千道尔顿。在一些实施例中,分子量的一范围为0.5至7.5千道尔顿。在一些实施例中,分子量的一范围为0.5至5千道尔顿。

[0229] 在本文所述任一实施例的一些实施例中,治疗活性剂具有至少1千道尔顿的分子量。在一些实施例中,分子量的一范围为1-150千道尔顿。在一些实施例中,分子量的一范围为1-100千道尔顿。在一些实施例中,分子量的一范围为1-75千道尔顿。在一些实施例中,分子量的一范围为1-50千道尔顿。在一些实施例中,分子量在1至30千道尔顿的范围内。在一些实施例中,分子量在1至20千道尔顿的范围内。在一些实施例中,分子量在1至10千道尔顿的范围内。在一些实施例中,分子量的一范围为1至7.5千道尔顿。在一些实施例中,分子量的一范围为1至5千道尔顿。

[0230] 在本文所述任一个实施例的一些实施例中,治疗活性剂具有至少2千道尔顿的分子量。在一些实施例中,分子量在2至150千道尔顿的范围内。在一些实施例中,分子量为2至100千道尔顿的范围内。在一些实施例中,分子量为2-75千道尔顿的范围内。在一些实施例中,分子量为2-50千道尔顿的范围内。在一些实施例中,分子量在2至30千道尔顿的范围内。在一些实施例中,分子量在2至20千道尔顿的范围内。在一些实施例中,分子量为2至10千道尔顿的范围内。在一些实施例中,分子量为2至7.5千道尔顿的范围内。在一些实施例中,分子量为2至5千道尔顿的范围内。

[0231] 在本文所述任一个实施例的一些实施例中,治疗活性剂具有至少3千道尔顿的分子量。在一些实施例中,分子量为3至150千道尔顿的范围内。在一些实施例中,分子量为3至100千道尔顿的范围内。在一些实施例中,分子量为3至75千道尔顿的范围内。在一些实施例中,分子量为3至50千道尔顿的范围内。在一些实施例中,分子量为3至30千道尔顿的范围内。在一些实施例中,分子量为3至20千道尔顿的范围内。在一些实施例中,分子量为3至10

千道尔顿的范围内。在一些实施例中，分子量为3至7.5千道尔顿的范围内。在一些实施例中，分子量为3至5千道尔顿的范围内。

[0232] 在本文所述任一实施例的一些实施例中，治疗活性剂具有至少4千道尔顿的分子量。在一些实施例中，分子量为4至150千道尔顿的范围内。在一些实施例中，分子量为4至100千道尔顿的范围内。在一些实施例中，分子量为4至75千道尔顿的范围内。在一些实施例中，分子量为4至50千道尔顿的范围内。在一些实施例中，分子量为4至30千道尔顿的范围内。在一些实施例中，分子量为4至20千道尔顿的范围内。在一些实施例中，分子量为4至10千道尔顿的范围内。在一些实施例中，分子量为4至7.5千道尔顿的范围内。在一些实施例中，分子量为4至5千道尔顿的范围内。

[0233] 在本文所述任一个实施例的一些实施例中，治疗活性剂具有至少5千道尔顿的分子量。在一些实施例中，分子量为5至150千道尔顿的范围内。在一些实施例中，分子量为5至100千道尔顿的范围内。在一些实施例中，分子量为5至75千道尔顿的范围内。在一些实施例中，分子量为5至50千道尔顿的范围内。在一些实施例中，分子量为5至30千道尔顿的范围内。在一些实施例中，分子量为5至20千道尔顿的范围内。在一些实施例中，分子量为5至10千道尔顿的范围内。在一些实施例中，分子量为5至7.5千道尔顿的范围内。

[0234] 在本文所述任何实施例的一些实施例中，治疗活性剂具有至少10千道尔顿的分子量。在一些实施例中，分子量在10至150千道尔顿的范围内。在一些实施例中，分子量在10至100千道尔顿的范围内。在一些实施例中，分子量在10至75千道尔顿的范围内。在一些实施例中，分子量在10至50千道尔顿的范围内。在一些实施例中，分子量在10至30千道尔顿的范围内。在一些实施例中，分子量在10至20千道尔顿的范围内。

[0235] 在本文所述任一实施例的一些实施例中，治疗活性剂具有至少20千道尔顿的分子量。在一些实施例中，分子量在20至150千道尔顿的范围内。在一些实施例中，分子量为20至100千道尔顿的范围内。在一些实施例中，分子量为20至75千道尔顿的范围内。在一些实施例中，分子量在20至50千道尔顿的范围内。在一些实施例中，分子量在20至30千道尔顿的范围内。

[0236] 在本文所述任一个实施例的一些实施例中，治疗活性剂具有至少50千道尔顿的分子量。在一些实施例中，分子量为50至150千道尔顿的范围内。在一些实施例中，分子量为50至100千道尔顿的范围内。在一些实施例中，分子量为50至75千道尔顿的范围内。

[0237] 不受任何特定理论的束缚，应相信的是具有相对高分子量(例如至少0.5千道尔顿、至少1千道尔顿、至少2千道尔顿、至少3千道尔顿、至少4千道尔顿)的试剂倾向于在口服给药时的吸收效率低于相对较小的分子(例如，分子量小于0.5千道尔顿或小于1千道尔顿的分子)，因此，它们的吸收特别容易受到根据本文描述的任何相应实施例的吸收促进剂(例如NAC或盐)活性的增强的影响。

[0238] 在本文所述任何实施例的一些实施例中，包含在本文所述的任何组合物(包括组合物的单位剂型)中的治疗活性剂是激素及/或细胞因子(例如激素)。在一些实施例中，多肽是多肽激素及/或细胞因子，或其片段(例如，表现出激素及/或细胞因子活性的片段)，或多肽激素及/或细胞因子或其片段的同源物。

[0239] 可以根据本发明的实施例使用的多肽(本身或其片段及/或其同源物)作为治疗活性剂的实施例包括但不限于胰岛素、胰高血糖素、副甲状腺激素、干扰素、生长激素、促红细

胞生成素、降钙素、血清脂肪因子、胃动素，瘦体素、YY肽、GLP-1(胰高血糖素样肽-1)、GLP-2(胰高血糖素样肽-2)、颗粒性白血球聚落刺激因子(G-CSF)、抗体(如单株抗体)、白细胞介素、促红血球生成素、血管加压素、血管活性肠多胜肽、垂体腺苷酸环化酶激活肽(PACAP)、血液凝固因子、脑内啡(如脑内啡-1、脑内啡-2)，TNF抑制剂(如英夫利昔单株抗体、阿达木单株抗体、抗肿瘤坏死因子单株抗体、戈利木单株抗体、依那西普)、二萜、奥曲肽(生长激素类似物)、davunetide，艾替班特、葡萄糖脑甘脂酵素、促性腺激素释放激素(GnRH)、促性腺激素拮抗剂(GnRH拮抗剂)和GLP-1激动剂如毒蜥外泌肽-4(包括艾塞那肽和利西拉来)。生长激素的实例包括但不限于生长激素(生长激素1)、生长激素2和生长因子(例如，胰岛素样生长因子1(IGF-1)，成纤维细胞生长因子(FGF)，睫状神经营养因子)。

[0240] 胰岛素、胰高血糖素、副甲状腺激素、促红细胞生成素、降钙素、胃动素、瘦体素、YY肽、GLP-1(包括利拉鲁肽、他司鲁肽、阿必鲁肽及dulaglutide等衍生物)、GLP-2、GnRH(包括其衍生物如亮丙瑞林、布舍瑞林、组织蛋白酶、戈舍瑞林、地洛瑞林、那法瑞林和曲普瑞林)、加压素(包括其衍生物，如去氨加压素)、血管活性肠多胜肽(包括阿肽地尔)，垂体腺苷酸环化酶激活肽(PACAP)、生长激素(包括axokine，睫状神经营养因子片段的同源物)和G-CSF是多肽激素的非限制性实施例。

[0241] 干扰素、白细胞介素、促红细胞生成素及其类似物(例如达贝泊汀)、网膜素和G-CSF是多肽细胞因子的非限制性实施例。

[0242] 在本文所述任一个实施例的一些实施例中，治疗活性剂是副甲状腺激素(PTH)或其片段。

[0243] 本文中所用术语“副甲状腺激素”或其缩写“PTH”包括副甲状腺激素(具有天然存在的氨基酸序列，例如人体中的84个氨基酸序列)和副甲状腺激素的同源物。副甲状腺激素的“片段”包括具有天然存在的氨基酸序列(例如存在人体中)的副甲状腺激素的片段和这些片段的同源物。优选地，所述片段是表现出副甲状腺激素的生物活性的片段。

[0244] 特立帕肽是副甲状腺激素片段的实例，其由完整副甲状腺激素多肽的氨基酸1-34(即N-末端部分)组成。本文中所用术语“特立帕肽”在本文中可与术语“PTH(1-34)”和“副甲状腺激素(1-34)”互换使用。

[0245] 在本文中，为了简洁起见，所用术语“副甲状腺激素”或其缩写“PTH”包括副甲状腺激素(具有天然存在的氨基酸序列，例如存在人体中)、其片段以及副甲状腺激素的同源物或其片段，除非另有说明。

[0246] 不受任何特定理论的束缚，应相信的是作为多肽的试剂在口服给药时往往吸收差，例如，由于它们的极性及/或相对大的分子量。因此，根据本文所述的任何相应实施例，它们的吸收特别容易受到吸收促进剂(例如NAC或其盐)活性的促进的影响。

[0247] 在本文所述的任何一个实施例的一些实施例中，其中治疗活性剂是多肽，所述组合物还包含至少一种蛋白酶抑制剂，例如，根据本文所述的与蛋白酶抑制剂有关的任一实施例。

[0248] 应注意的是，在口服给药时表现出一种以上下列标准的治疗活性剂(单独给药时)往往被认为是吸收不良，这种现象在本领域称为“里宾斯基五规则”：

[0249] (i)氮-氢键和氧氢键(通常为氢键供体)的总数大于5；

[0250] (ii)氮和氧原子(通常为氢键受体)的总数大于5；

[0251] (iii)辛醇-水分配系数(log P)大于5;及/或

[0252] (iv)分子量至少为500道尔顿(0.5千道尔顿)。

[0253] 上述标准(i)和(ii)与氢键和亲水性有关;而标准(iii)与亲脂性有关。

[0254] 如本文所述,当单独给药时口服给药时吸收差的治疗活性剂特别适合包括在本文所述的组合物中,以促进其吸收。

[0255] 在本文所述的任何一个实施例的一些实施例中,治疗活性剂满足上述标准(i)、(ii)、(iii)及(iv)中的至少一个。在一些实施例中,治疗活性剂满足上述标准(i)、(ii)、(iii)及(iv)中的至少两种。在一些实施例中,治疗活性剂满足上述标准(i)、(ii)、(iii)及(iv)中的至少三种。在一些实施例中,治疗活性剂满足所有四个上述标准(i)、(ii)、(iii)及(iv)。

[0256] 在本文所述任一实施例的一些实施例中,治疗活性剂具有至少0.5千道尔顿的分子量,关于根据本文所述的任何一个实施例,具有至少0.5千道尔顿的分子量,并且还满足至少一个上述标准(i)、(ii)和(iii)。在一些这样的实施例中,治疗活性剂满足上述标准(i)、(ii)和(iii)中的至少两个。

[0257] 二氢麦角胺和磺达肝素是分子量至少为0.5千道尔顿的非肽试剂的非限制性实例,其在口服给药时吸收差。

[0258] 在本文所述的任何一个实施例的一些实施例中,治疗活性剂具有小于0.5千道尔顿的分子量,并且满足上述标准(i)、(ii)和(iii)中的至少一个。在一些这样的实施例中,治疗活性剂满足上述标准(i)、(ii)和(iii)中的至少两个。在一些这样的实施例中,治疗活性剂满足所有三个上述标准(i)、(ii)和(iii)。

[0259] 另外,离子分子在口服给药时往往吸收差,通常是由于穿过脂质膜的能力显着降低。分子是离子型的还是非离子型的通常取决于pH值,其根据胃肠道中的位置而变化。通常,应相信的是治疗活性剂在胃肠道中的离子形式越多,口服给药时吸收差的可能性就越大。

[0260] 在本文所述的任何一个实施例的一些实施例中,治疗活性剂在pH值为7.0的水溶液中是离子型的。

[0261] 在本文所述的任何一个实施例的一些实施例中,治疗活性剂在pH值为6.0的水溶液中是离子型的。

[0262] 在本文所述的任何一个实施例的一些实施例中,治疗活性剂在pH值为5.0的水溶液中是离子型的。

[0263] 在本文所述的任何一个实施例的一些实施例中,治疗活性剂在pH值为4.0的水溶液中是离子型的。

[0264] 在本文所述的任何一个实施例的一些实施例中,治疗活性剂在pH值为3.0的水溶液中是离子型的。

[0265] 在本文所述的任何一个实施例的一些实施例中,治疗活性剂在pH值为2.0的水溶液中是离子型的。

[0266] 在本文所述的任何一个实施例的一些实施例中,治疗活性剂在pH值为1.0的水溶液中是离子型的。

[0267] 这些试剂的实例包括但不限于包含至少一个碱性基团(例如胺基)的化合物,其在

7.0(或更低)的pH下带正电荷。

[0268] 本文中,当化合物包含至少一个官能基团时,所述化合物被认为是“离子型的”,所述官能基团在指定条件下(例如,在指定pH值或pH值范围的水溶液中)其在化合物分子群中的至少50%的分子中带电。本领域技术人员将能够容易地确定官能基团是否在至少50%的分子群中带电,例如,通过确定与官能基团相关的pKa值。如本文所定义的离子化合物可任选地具有净负电荷,任选地净正电荷,和任选地相等数量的带负电荷的官能团和正官能团,从而不产生净电荷。

[0269] 在本文所述的任何一个实施例的一些实施例中,治疗活性剂在水溶液中是离子型的,在5.0至7.0的范围内的所有pH值。在一些实施例中,治疗活性剂在水溶液中是离子型的,在5.0至8.0的范围内的所有pH值。在一些实施例中,治疗活性剂在水溶液中是离子的,在4.0至9.0的范围内的所有pH值。在一些实施例中,治疗活性剂在水溶液中是离子的,在3.0至10.0的范围内的所有pH值。在一些实施例中,治疗活性剂在水溶液中是离子的,在2.0至11.0的范围内的所有pH值。

[0270] 在本文所述的任何一个实施例的一些实施例中,治疗活性剂在根据任何一个上述实施例的pH值及/或范围内是离子型的,并且还具有至少0.5千道尔顿的分子量,关于根据本文所述的任何一个实施例至少0.5千道尔顿的分子量。

[0271] 在本文所述的任何一个实施例的一些实施例中,治疗活性剂在根据任何一个上述实施例的pH值及/或范围内是离子型的,并且还具有小于0.5千道尔顿的分子量。

[0272] 倾向于具有小于0.5千道尔顿的分子量并且在口服给药时倾向于表现出差的吸收的离子型治疗活性剂的实例包括但不限于二膦酸盐(例如用于治疗骨质疏松症和相关病症),例如阿仑膦酸钠、氯膦酸盐、依替膦酸盐、伊班膦酸盐、利奈膦酸盐、奥膦酸盐、帕米膦酸盐、利塞膦酸盐、二膦酸盐和唑来膦酸盐;以及色甘酸(例如色甘酸钠)。

[0273] 在本文所述的任何一个实施例的一些实施例中,治疗活性剂是根据美国FDA提供的生物药剂学分类系统(BCS)类的III型药剂,即,治疗活性剂的特征为低渗透性及高溶解度。

[0274] 在关于BCS的上下文中所用术语“低渗透性”在本文和本领域中是指在人体中口服给予(不存在吸收促进剂)时,吸收少于90%的给定药剂,通过质量平衡测定及/或与静脉内剂量比较确定。

[0275] 在一些实施例中,口服给药(不存在吸收促进剂)时,III型治疗活性剂的吸收小于50%。在一些实施例中,口服给药(不存在吸收促进剂)时吸收小于20%。在一些实施例中,口服给药(不存在吸收促进剂)时吸收小于10%。在一些实施例中,口服给药(不存在吸收促进剂)时吸收小于5%。在一些实施例中,口服给药(不存在吸收促进剂)时吸收小于2%。在一些实施例中,口服给药(不存在吸收促进剂)时吸收小于1%。在一些前述实施例中,吸收促进剂是NAC(8-N-(2-羟基苯甲酰基)氨基辛酸)或其盐(例如,8-N-(2-羟基苯甲酰基)氨基辛酸钠)。

[0276] 在关于BCS的上下文中所用术语“高溶解度”在本文和本领域中是指在一给药剂量下的治疗活性剂的量在1至7.5的pH范围内可以被溶解在250毫升或更少的水中。

[0277] 本领域技术人员将能够确定哪些病症可通过口服施用本文所述的任何给定治疗活性剂来治疗。

[0278] 可根据本发明实施例治疗的病症的实例包括但不限于高血糖症，例如，在糖尿病中(例如，其中治疗活性剂是胰岛素或GLP-1，或另一种降低血糖水平的药剂)；低血糖症(例如，其中治疗活性剂是胰高血糖素，或另一种增加血糖水平的药剂)；骨质疏松症和与骨折或骨缺损相关的病症(例如，其中治疗活性剂是PTH或其片段)；以及副甲状腺功能衰退症(例如，其中治疗活性剂是PTH或其片段)。

[0279] 在与骨折相关的医学病症的背景下，所用术语“治疗”和“治疗的”包括，例如至少部分地使骨折基本上愈合(例如，骨折不愈合，其在没有处理的情况下不愈合)、实质上增加骨折愈合的速度、基本上改善或预防骨折症状的出现(例如，疼痛、身体某部分功能丧失、骨形成缺陷)、以及预防或减少例如，由于医疗条件(例如预防)发生骨折的可能性。如本文所述的骨折治疗可任选地与骨折的标准治疗组合进行，例如骨骼的固定(例如用框架)及/或手术。

[0280] 与骨折相关的病症的实例包括但不限于骨折不愈合、与应力性骨折相关的任何医学病症(任选地，所述病症本身是应力性骨折)。

[0281] 在本文和本领域中所用术语“骨折不愈合”是指存在骨折的医学病症，并且没有合理的期望骨折将在没有处理的情况下愈合。

[0282] 本领域技术人员将能够容易地确定是否存在骨折不愈合。

[0283] 在根据关于不愈合的实施例的任何目的中的一些实施例，基于在骨折形成后6个月的骨折部位处的非固结及/或基于4周间隔后骨折部位愈伤组织形成的进展来确定骨折不愈合。(例如，如Giannotti等人[临床骨医学案例，2013,10:116-120]所述)。

[0284] 在本文和本领域中所用术语“应力性骨折”是指由重复应力随时间推移(例如，通过跑步及/或跳跃)引起的骨折。

[0285] 在一些实施例中，治疗与应力性骨折相关的医学病症包括增加现有应力性骨折愈合的速率。

[0286] 在一些实施例中，治疗与应力性骨折相关的医学病症包括降低应力性骨折发生的可能性，例如，在易受应力性骨折影响的受试者中。易受应力性骨折影响的受试者的实例包括但不限于运动员、跑步者、军人和受大量体能训练的其他人。

[0287] 在本文中所用术语“骨缺损”包括骨的任何缺陷部分，包括由于创伤而缺失的骨(例如，其中骨折导致缺失的骨碎片)、手术(例如，其中通过外科手术移除骨以便去除癌细胞)、骨质再吸收、获得性医学病症(例如，其中获得性医学病症导致骨的一部分通过再吸收消失)及/或先天性病症(例如，其中先天性畸形骨与骨结构中的一个或多个缺陷相关联)、骨和植入物之间用于与骨进行骨整合的空隙(包括但不限于固定在骨中的植入物，例如，通过螺栓或螺钉)。

[0288] 关于骨质再吸收的医学病症的实例包括但不限于与炎性病症(例如牙周炎)相关的骨质再吸收，其可包括在炎症部位附近的骨质再吸收，以及与牙齿缺失相关的牙槽骨质再吸收。

[0289] 本文中所用术语“骨整合”和“骨整合的”是指在活体骨骼和植入物之间形成直接结构连接(例如，不介入结缔组织)；并且包括但不限于骨生长到植入物(例如，多孔植入物)中，上述过程在本领域中也称为“骨结合”。

[0290] 在与骨缺损相关的医学病症的背景下，所用术语“治疗”和“治疗的”包括，例如，至

少部分地基本上愈合骨缺陷(例如,通过骨骼再生替换至少一部分缺失的骨),显著增加骨缺损愈合的速度(例如,骨再生速率),基本上改善或预防骨缺损症状的出现(例如,疼痛、身体某部分功能丧失、有缺陷的骨形成),以及防止或减少骨缺损的形成(例如预防),例如,通过骨质再吸收形成的骨缺损。如本文所述的骨缺损的治疗可任选地与相应骨缺损的标准治疗组合进行。

[0291] 在根据本文描述的实施例的任何目的中的一些实施例,医学病症是牙槽骨的再吸收。在这些实施例的一些中,所述方法或治疗用于保存及/或再生牙槽骨。牙槽骨的再吸收的实例包括但不限于与缺失牙齿相关的再吸收和与炎症(例如,牙周炎)相关的再吸收。

[0292] 在一些实施例中,所述方法或治疗用于保护及/或再生牙科植入物周围的牙槽骨(例如,包括或支撑假牙、牙冠、牙桥及/或固定义齿的牙科植入物),例如,将牙科植入物保持在适当位置,从而增加植入物的实用性及/或牙科植入成功的可能性。在一些实施例中,所述方法或治疗在植入牙科植入物后进行,例如,以促进牙槽骨的再生(例如牙槽骨,其特征在于由于缺失牙齿而导致的骨质再吸收相关的骨缺损及/或牙周炎)。在替代或另外的实施例中,所述方法或治疗在植入牙科植入物之前进行,例如,为了通过防止或减少牙槽骨质再吸收来保护牙槽骨(例如,当牙齿损失时,当大量的牙齿损失时在植入牙科植入物之前预计会经过一段时间)。

[0293] 在根据本文描述的实施例的任何方面的一些实施例中,骨缺损在颅骨(颅骨或下颌骨)中。在一些实施例中,骨缺损是颅骨缺损。

[0294] 不受任何特定理论的束缚,应相信的是颅骨中的骨骼(例如,颅骨中)特别易倾向于骨缺损的愈合不良,其中促进骨生长将是有利的。

[0295] 在根据本文所述实施例的任何目的中的一些实施例,所述方法及/或治疗包括促进植入物的骨整合,例如,通过促进骨(例如颅骨)与植入物之间的空间中的骨生长。医学病症可任选地是植入物的骨整合有益的任何医学病症。

[0296] 可以促进骨整合的植入物的实例包括但不限于牙植入物、骨移植物(例如,骨同种异体移植物)、下巴植入物、颅面假体(例如,人造耳朵、眼睛及/或鼻子)、骨锚肢肢体假体、骨锚式助听器和关节假体(例如用于髋关节及/或膝关节置换)。

[0297] 本文中所用术语“植入物”是指任何装置,其中装置的至少一部分放置在受试者体内,并且包括人造装置和移植的组织,并且可包括合成材料、自体移植物(例如,从受试者的不同区域,例如髂嵴或下巴)、同种异体移植物(例如,从受试者以外的个体收获的骨,任选地尸体)、异种移植物(例如,来自不同物种的骨,任选地牛骨)或珊瑚)或其任何组合。可包括在植入物中的合成材料(例如,用在骨整合的植入物)的实例包括但不限于羟基磷灰石、碳酸钙、磷酸三钙、聚合物(例如聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚(甲基丙烯酸羟乙酯)、陶瓷和金属(如钛)。

[0298] 在本文所述的任何一个实施例的一些实施例中,关于治疗骨质疏松症及/或与骨折或骨缺损相关的病症,根据本文所述的任何相应实施例所述的同时口服给药每天进行1至4次。在一些这样的实施例中,根据本文所述的任何相应实施例所述的同时口服给药每天进行1至3次。在一些这样的实施例中,根据本文所述的任何相应实施例的同时口服给药每天进行一次或两次。在一些这样的实施例中,根据本文所述的任何相应实施例的同时口服给药每天进行一次。

[0299] 在本文所述的任何一个实施例的一些实施例中，关于治疗与骨折或骨缺损相关的病症每天进行一次或更少。在一些这样的实施例中，口服给药每两天进行一次。在一些这样的实施例中，口服给药每周进行两次。在一些这样的实施例中，口服给药每周进行一次或更少。

[0300] 在本文所述的任何一个实施例的一些实施例中，关于每天一次或更少次地进行口服给药，所述治疗是预防性治疗(用于预防或减少骨折及/或骨缺损的可能性及/或范围)，也就是说，受试者在治疗时不一定具有骨折及/或骨缺损。

[0301] 在一些实施例中，预防性治疗用于应力性骨折，例如，在易受应力性骨折影响的受试者中(例如，如本文所述)。

[0302] 在一些实施例中，预防性治疗用于预防或减少与牙槽骨的再吸收相关的牙槽骨缺陷，例如，在易受牙槽骨吸收的受试者中(例如，如本文所述)。患有牙周炎及/或牙齿缺失的受试者是对牙槽骨吸收敏感的受试者的非限制性实例。

[0303] 不受任何特定理论的束缚，应相信的是相对低的剂量(例如，通过相对低的口服给药频率实现)比高剂量的预防性应用更合适。

[0304] 在本文所述的任何一个关于用PTH治疗副甲状腺功能减退症的实施例的一些实施例中，根据本文所述任何相应实施例的同时口服给药每天至少进行两次。在一些这样的实施例中，根据本文所述的任何相应实施例的同时口服给药每天进行至少3次。在一些这样的实施例中，根据本文所述的任何相应实施例的同时口服给药每天进行至少4次。

[0305] 在本文所述的任何一个实施例的一些实施例中，关于用PTH治疗副甲状腺功能减退症，根据本文所述任何相应实施例的同时口服给药每天进行2至6次。在一些这样的实施例中，根据本文所述的任何相应实施例的同时口服给药每天进行3至6次。在一些这样的实施例中，根据本文所述的任何相应实施例的同时口服给药每天进行4-6次。在一些这样的实施例中，根据本文所述的任何相应实施例的同时口服给药每天进行4次。

[0306] 不受任何特定理论的束缚，应相信的是如本文任何相应实施例中所述每天至少3次口服施用PTH(例如，每天至少4次)，提供PTH体内含量相对稳定的增加，有利于治疗副甲状腺功能减退症。

[0307] 蛋白酶抑制剂：

[0308] 在本文所述任一个实施例的一些实施例中，根据本文所述任何相应实施例的单位剂型包含至少一种蛋白酶抑制剂。在一些实施例中，至少一种蛋白酶抑制剂包含至少一种胰蛋白酶抑制剂。在一些实施例中，至少一种蛋白酶抑制剂基本上由一种或多种胰蛋白酶抑制剂组成。

[0309] 可用于本文所述任一实施例的胰蛋白酶抑制剂的实例包括但不限于利马豆胰蛋白酶抑制剂、抑肽酶、大豆胰蛋白酶抑制剂、卵类粘蛋白胰蛋白酶抑制剂及其任何组合。在一些实施例中，至少一种胰蛋白酶抑制剂包含大豆胰蛋白酶抑制剂(SBTI)。在一些实施例中，至少一种胰蛋白酶抑制剂(任选地至少一种蛋白酶抑制剂)基本上由SBTI组成。

[0310] 在本文所述任何实施例的一些实施例中，至少一种蛋白酶抑制剂包含至少一种丝氨酸蛋白酶抑制剂。在一些实施例中，至少一种蛋白酶抑制剂基本上由一种或多种丝氨酸蛋白酶抑制剂组成。

[0311] 在本文中所描述的实施例中的任何一个可利用的丝氨酸蛋白酶抑制剂的实例包

括但不限于:α1-抗胰蛋白酶、抗胰蛋白酶相关蛋白、α1-抗胰凝乳蛋白酶、激肽释放酶抑制蛋白、蛋白C抑制剂、皮质醇结合球蛋白、甲状腺素结合球蛋白、血管紧张素原、中心蛋白、蛋白Z相关蛋白酶抑制剂、丝氨酸蛋白酶抑制剂、单核细胞/中性粒细胞弹性蛋白酶抑制剂、纤溶酶原激活物抑制剂-2,鳞状细胞癌抗原-1(SCCA-1)、鳞状细胞癌抗原-2(SCCA-2)、乳腺丝氨酸蛋白酶抑制物、蛋白酶抑制剂6(PI-6)、megsin、丝氨酸蛋白酶抑制蛋白B8(PI-8)、丝氨酸蛋白酶抑制蛋白B9(PI-9)、骨髓丝氨酸蛋白酶抑制物、yukopin、hurpin/headpin、抗凝血酶、肝素辅助因子II,纤溶酶原激活物抑制剂1、神经胶细胞-衍生的微管连接蛋白、色素上皮衍生因子、α2-抗纤溶酶、补体1-抑制剂、47千道尔顿热休克蛋白(HSP47)、神经丝氨酸蛋白酶和Pancpin蛋白酵素抑制剂。

[0312] 在本文所述任何实施例的一些实施例中,至少一种蛋白酶抑制剂包含至少一种半胱氨酸蛋白酶抑制剂。在一些实施例中,至少一种蛋白酶抑制剂基本上由一种或多种半胱氨酸蛋白酶抑制剂组成。

[0313] 可用于本文所述任一实施例中的半胱氨酸蛋白酶抑制剂的实例包括但不限于1型半胱氨酸蛋白酶抑制剂、2型半胱氨酸蛋白酶抑制剂、人胱抑素C、D、S、SN和SA、胱抑素E/M、胱抑素F以及3型半胱氨酸蛋白酶抑制剂(包括激肽原)。

[0314] 在本文所述任何实施例的一些实施例中,至少一种蛋白酶抑制剂包含至少一种苏氨酸蛋白酶抑制剂。在一些实施例中,至少一种蛋白酶抑制剂基本上由一种或多种苏氨酸蛋白酶抑制剂组成。

[0315] 可用于本文所述任一实施例的苏氨酸蛋白酶抑制剂的实例包括但不限于硼替佐米、MLN-519、ER-807446和TMC-95A。

[0316] 在本文所述任何实施例的一些实施例中,至少一种蛋白酶抑制剂包含至少一种天冬氨酸蛋白酶抑制剂。在一些实施例中,至少一种蛋白酶抑制剂基本上由一种或多种天冬氨酸蛋白酶抑制剂组成。

[0317] 可用于本文所述任一实施例中的天冬氨酸蛋白酶抑制剂的实例包括但不限于α2-巨球蛋白、胃蛋白酶抑制剂A、天冬氨酸蛋白酶抑制剂11、天冬氨酸蛋白酶抑制剂1、天冬氨酸蛋白酶抑制剂2、天冬氨酸蛋白酶抑制剂3、天冬氨酸蛋白酶抑制剂4、天冬氨酸蛋白酶抑制剂5、天冬氨酸蛋白酶抑制剂6、天冬氨酸蛋白酶抑制剂7、天冬氨酸蛋白酶抑制剂8、天冬氨酸蛋白酶抑制剂9、胃蛋白酶抑制剂Dit33和蛋白酶A抑制剂3。

[0318] 在本文所述任何实施例的一些实施例中,至少一种蛋白酶抑制剂包含至少一种金属蛋白酶抑制剂。在一些实施例中,至少一种蛋白酶抑制剂基本上由一种或多种金属蛋白酶抑制剂组成。

[0319] 可用于本文所述任一实施例的金属蛋白酶抑制剂的实例包括但不限于血管紧张素-1转换酶抑制肽、抗出血因子BJ46a、β-酪蛋白、蛋白酶抑制剂CeKI、毒液金属蛋白酶抑制剂DM43、羧肽酶A抑制剂、smpI、IMP、碱性蛋白酶、晚期毒素、羧肽酶抑制剂、抗出血因子HSF、睾丸蛋白聚糖-3、SPOCK3、TIMP1、金属蛋白酶抑制剂1、金属蛋白酶抑制剂2、TIMP2、金属蛋白酶抑制剂3、TIMP3、金属蛋白酶抑制剂4、TIMP4、推定的金属蛋白酶抑制剂标签-225、金属蛋白酶组织抑制剂、WAP、kazal抑制剂、免疫球蛋白、Kunitz蛋白酶抑制剂和含有NTR结构域的蛋白1。

[0320] 可用于本文所述任一实施例中的蛋白酶抑制剂的实例还包括但不限于AEBSF-

HCl、ε-氨基己酸、α1-抗睾丸素、抗蛋白酶、抗凝血酶III、α1-抗胰蛋白酶、APMSF(4-脒基苯基-)甲磺酰氟)、抑肽酶、苯甲脒、抑凝乳蛋白酶素、DFP(二异丙基氟磷酸酯)、亮抑酶肽、4-(2-氨基乙基)-苯磺酰氟盐酸盐、PMSF(苯甲基磺酰氟)、TLCK(1-氯-3-甲苯磺酰胺-7-氨基-2-庚酮)、TPCK(1-氯-3-甲苯磺酰氨基-4-苯基-2-丁酮)、戊脒异硫氰酸盐、胃蛋白酶抑制剂、胍、α2-巨球蛋白、锌的螯合剂和碘乙酸盐。

[0321] 在本文所述的任何一个实施例的一些实施例中,根据本文所述的任何相应实施例的至少两种单位剂型中的蛋白酶抑制剂的总量为至少约0.1毫克。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型中的蛋白酶抑制剂的总量为至少约0.2毫克。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型中的蛋白酶抑制剂的总量为至少约0.3毫克。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型中的蛋白酶抑制剂的总量为至少约0.4毫克。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型中的蛋白酶抑制剂的总量为至少约0.6毫克。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型中的蛋白酶抑制剂的总量为至少约0.8毫克。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型中的蛋白酶抑制剂的总量为至少约1毫克。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型中的蛋白酶抑制剂的总量为至少约1.5毫克。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型中的蛋白酶抑制剂的总量为至少约2毫克。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型中的蛋白酶抑制剂的总量为至少约2.5毫克。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型中的蛋白酶抑制剂的总量为至少约3毫克。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型中的蛋白酶抑制剂的总量为至少约5毫克。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型中的蛋白酶抑制剂的总量为至少约7毫克。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型中的蛋白酶抑制剂的总量为至少约10毫克。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型中的蛋白酶抑制剂的总量为至少约12毫克。在一些实施例中,至少两种单位剂型中蛋白酶抑制剂的总量为至少约15毫克。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型中的蛋白酶抑制剂的总量为至少约20毫克。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型中的蛋白酶抑制剂的总量为至少约3毫克。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型中蛋白酶抑制剂的总量为至少约50毫克。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型中的蛋白酶抑制剂的总量为至少约70毫克。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型中的蛋白酶抑制剂的总量为至少约100毫克。

[0322] 在本文所述的任何一个实施例的一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型中的蛋白酶抑制剂的总量为0.1至1毫克。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型中的蛋白酶抑制剂的总量为0.2至1毫克。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型中的蛋白酶抑制剂的总量为0.3至1毫克。在一些实施例中,所述至少两种单位剂型中蛋白酶抑制剂的总量为0.5至1毫克。

[0323] 在本文所述的任何一个实施例的一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型中的蛋白酶抑制剂的总量为0.1至2毫克。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型中的蛋白酶抑制剂的总量为0.2至2毫克。在一些实施例中,所述至少两种单位剂型中蛋白酶抑制剂的总量为0.3至2毫克。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型中的蛋白酶抑制剂的总量为0.5至2毫克。在一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型中的蛋白酶抑制剂的总量为1-2毫克。

[0324] 在本文所述的任何一个实施例的一些实施例中,本文所述的至少两种单位剂型中

的蛋白酶抑制剂的总量为1至10毫克。在一些实施例中，本文所述的至少两种单位剂型中的蛋白酶抑制剂的总量为2至10毫克。在一些实施例中，本文所述的至少两种单位剂型中蛋白酶抑制剂的总量为3至10毫克。在一些实施例中，本文所述的至少两种单位剂型中的蛋白酶抑制剂的总量为5至10毫克。

[0325] 在本文所述任一个实施例的一些实施例中，本文所述的至少两种单位剂型中蛋白酶抑制剂的总量为1-20毫克。在一些实施例中，本文所述的至少两种单位剂型中的蛋白酶抑制剂的总量为2至20毫克。在一些实施例中，本文所述的至少两种单位剂型中的蛋白酶抑制剂的总量为3至20毫克。在一些实施例中，本文所述的至少两种单位剂型中的蛋白酶抑制剂的总量为5至20毫克。在一些实施例中，本文所述的至少两种单位剂型中的蛋白酶抑制剂的总量为10至20毫克。

[0326] 在本文所述的任何一个实施例的一些实施例中，本文所述的至少两种单位剂型中的蛋白酶抑制剂的总量为10至100毫克。在一些实施例中，本文所述的至少两种单位剂型中的蛋白酶抑制剂的总量为20至100毫克。在一些实施例中，本文所述的至少两种单位剂型中的蛋白酶抑制剂的总量为30至100毫克。在一些实施例中，所述至少两种单位剂型中蛋白酶抑制剂的总量为50至100毫克。

[0327] 在本文所述的任何一个实施例的一些实施例中，本文所述的至少两种单位剂型中的蛋白酶抑制剂的总量为10-200毫克。在一些实施例中，本文所述的至少两种单位剂型中的蛋白酶抑制剂的总量为20至200毫克。在一些实施例中，本文所述的至少两种单位剂型中的蛋白酶抑制剂的总量为30至200毫克。在一些实施例中，本文所述的至少两种单位剂型中的蛋白酶抑制剂的总量为50至200毫克。在一些实施例中，本文所述的至少两种单位剂型中的蛋白酶抑制剂的总量为100至200毫克。

[0328] 在本文所述的任何一个实施例的一些实施例中，本文所述的至少两种单位剂型中的蛋白酶抑制剂的总量为至少约10个激肽释放酶失活单位(k.i.u.)。在一些实施例中，本文所述的至少两种单位剂型中的蛋白酶抑制剂的总量为至少约12k.i.u.。在一些实施例中，本文所述的至少两种单位剂型中的蛋白酶抑制剂的总量为至少约15k.i.u.。在一些实施例中，本文所述的至少两种单位剂型中的蛋白酶抑制剂的总量为至少约20k.i.u.。在一些实施例中，本文所述的至少两种单位剂型中的蛋白酶抑制剂的总量为至少约30k.i.u.在一些实施例中，本文所述的至少两种单位剂型中的蛋白酶抑制剂的总量为至少约40k.i.u.。在一些实施例中，本文所述的至少两种单位剂型中的蛋白酶抑制剂的总量为至少约50k.i.u.。在一些实施例中，所述至少两种单位剂型中蛋白酶抑制剂的总量为至少约70k.i.u.。在一些实施例中，本文所述的至少两种单位剂型中的蛋白酶抑制剂的总量为至少约100k.i.u.。在一些实施例中，本文所述的至少两种单位剂型中蛋白酶抑制剂的总量为至少约150k.i.u.。在一些实施例中，本文所述的至少两种单位剂型中的蛋白酶抑制剂的总量为至少约200k.i.u.。在一些实施例中，本文所述的至少两种单位剂型中的蛋白酶抑制剂的总量为至少约300k.i.u.。在一些实施例中，本文所述的至少两种单位剂型中的蛋白酶抑制剂的总量为至少约500k.i.u.。在一些实施例中，本文所述的至少两种单位剂型中的蛋白酶抑制剂的总量为至少约700k.i.u.。在一些实施例中，本文所述的至少两种单位剂型中蛋白酶抑制剂的总量为至少约1000k.i.u.。在一些实施例中，本文所述的至少两种单位剂型中的蛋白酶抑制剂的总量为至少约1500k.i.u.。在一些实施例中，本文所述的至少两种单

位剂型中的蛋白酶抑制剂的总量为至少约3000k.i.u.。在一些实施例中，本文所述的至少两种单位剂型中的蛋白酶抑制剂的总量为至少约4000k.i.u.。在一些实施例中，本文所述的至少两种单位剂型中的蛋白酶抑制剂的总量为至少约5000k.i.u.。

[0329] 本文和本领域中所用术语“激肽释放酶失活单位”(k.i.u.)是指蛋白酶抑制剂的量，其具有抑制2单位激肽释放酶50％的能力(例如，对于蛋白酶抑制剂的活性在最佳pH和溶液体积的水溶液中)。

[0330] 在本文所述任一个实施例的一些实施例中，根据本文所述的任何相应实施例的单位剂型中蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比在1:1至5:1的范围内(蛋白酶抑制剂:治疗活性剂)。在一些实施例中，蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比在5:1至10:1的范围内。在一些实施例中，蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比在10:1至20:1的范围内。在一些实施例中，蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比在20:1至30:1的范围内。在一些实施例中，蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比在30:1至40:1的范围内。在一些实施例中，蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比在40:1至50:1的范围内。在一些实施例中，蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比在50:1至75:1的范围内。在一些实施例中，蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比在75:1至100:1的范围内。在一些实施例中，蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比在100:1至200:1的范围内。在一些实施例中，蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比在200:1至300:1的范围内。在一些实施例中，蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比在300:1至400:1的范围内。在一些实施例中，蛋白酶抑制剂与治疗活性剂的重量比在400:1至500:1的范围内。在一些实施例中，蛋白酶抑制剂是大豆胰蛋白酶抑制剂。

[0331] 组合物的剂型的配方：

[0332] 本文所述的每种药物组合物的剂型，包括多单位剂型、个别的单位剂量和单位剂型在一多单位剂型内，任选地基本上由上文描述的功能成分组成(例如治疗活性剂、吸收促进剂、分解剂及/或蛋白酶抑制剂)，或者，剂型还包含适合的药学上可接受的载体及/或赋形剂。

[0333] 在下文中，可以互换使用的术语“生理学上可接受的载体”和“药学上可接受的载体”是指不会对生物体造成显着刺激并且不会消除活性(例如，生物活性)的以及功能性成分(例如，治疗活性剂)的性质的载体或稀释剂。佐剂包括在这些术语中。

[0334] 本文中术语“赋形剂”是指添加到药物组合物中以进一步促进活性成分给药的惰性物质。赋形剂的实例包括但不限于碳酸钙、磷酸钙、各种类型糖和淀粉、纤维素衍生物、明胶、植物油和聚乙二醇。

[0335] 在本文所述的任何一个实施例的一些实施例中，将单位剂型配制成固体组合物。在一些实施例中，将单位剂型配制成片剂，例如通过压制。

[0336] 用于配制和施用药物的技术可以在“雷明顿的制药科学”，麦克出版公司，Easton，PA，最新版本中找到，其通过引用并入本文。

[0337] 本发明的一些实施例的剂型，任选地包括任选地包括本文所述的多单位剂型中的单位剂型、包覆物及/或基质(个别的或组合的)，可以通过本领域熟知的方法制备，例如通过本领域熟知的方法制备。常规混合、溶解、制粒、制糖衣、研磨、乳化、包封、包埋或冻干方法。

[0338] 因此，可以使用一种或多种生理学上可接受的载体以常规方式配制本发明一些实

施例的剂型，任选地包括本文所述的多单位剂型中的单位剂型、包覆物及/或基质(单独或组合)，所述载体包含赋形剂和助剂，其有助于将活性成分加工成可以药学上使用的制剂。

[0339] 通过将活性化合物与本领域熟知的适合口服给药的药学上可接受的载体组合，可以容易地配制剂型。这些载体任选地促进药物组合物的配制，如片剂、丸剂、糖衣丸、胶囊、液体、凝胶、糖浆、浆液、悬浮液等，用于患者口服摄取。口服使用的药物制剂可以使用固体赋形剂制备，任选地研磨所得混合物，并且如果需要，在加入合适的助剂后加工颗粒混合物，以获得片剂或糖衣丸核心。

[0340] 合适的赋形剂特别是填充剂，例如糖，包括乳糖、蔗糖、甘露糖醇或山梨糖醇；纤维素制剂，例如玉米淀粉、小麦淀粉、大米淀粉、马铃薯淀粉、明胶、黄蓍胶、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠；以及/或生理学上可接受的聚合物，例如聚乙烯吡咯烷酮(PVP)。如果需要，可以加入分解剂，如交联聚乙烯吡咯烷酮、琼脂或海藻酸或其盐如海藻酸钠；及/或润滑剂，例如滑石或硬脂酸镁。

[0341] 在本文所述的任何一个实施例的一些实施例中，本文所述的任何一种单位剂型(例如配制成片剂或丸剂)还包含润滑剂。在一些实施例中，润滑剂的浓度为5重量百分比或更低，任选2重量百分比或更低，和任选约1重量百分比。在一些实施例中，本文所述的单位剂型(例如配制成片剂)基本上由治疗活性剂(如本文所述)、吸收促进剂、润滑剂和任选的至少一种蛋白酶抑制剂(如本文所述)组成。在一些实施例中，润滑剂是硬脂酸镁。

[0342] 糖衣丸核心任选地提供有合适的包覆物。为此目的，可以使用浓缩糖溶液，其可以任选地含有阿拉伯树胶、滑石、聚乙烯吡咯烷酮、卡波姆凝胶、聚乙二醇、二氧化钛、漆溶液和合适的有机溶剂或溶剂混合物。可将染料或颜料加入片剂或糖衣丸包覆物中以鉴定或表征活性化合物剂量的不同组合。

[0343] 可口服使用的剂型包括由明胶制成的推入式胶囊以及由明胶和增塑剂如甘油或山梨糖醇制成的软密封胶囊。推入式胶囊可以含有活性成分(任选地以多单位剂型胶囊内的单位剂型的形式，根据本文所述的任何相应实施例)与填充剂(例如乳糖)、粘合剂(例如淀粉)的混合物、润滑剂如滑石或硬脂酸镁，和任选的稳定剂。在软胶囊中，活性成分(任选地在多单位剂型软胶囊内以单位剂型的形式，根据本文所述的任何相应实施例)可以溶解或悬浮在合适的液体中，例如脂肪油、液体石蜡或液体聚乙二醇。此外，可以添加稳定剂。

[0344] 适用于本发明一些实施例的药物组合物包括多个组合物，其中治疗活性剂的一总量包含在本文所述的至少两种单位剂型中以有效实现预期目的。更具体地，单位剂型共同优选包含一治疗有效剂量的治疗活性剂，即有效预防、缓解或改善病症症状或延长所治疗对象存活的治疗活性剂的量。此外，一定量的吸收促进剂优选为有效增强治疗活性剂的吸收(例如以本文所述的方式)；并且一定量的蛋白酶抑制剂优选为有效抑制蛋白酶对治疗活性剂(例如多肽试剂)的降解。

[0345] 治疗有效剂量的确定完全在本领域技术人员的能力范围内，特别是根据本文提供的详细公开内容。

[0346] 对于本发明方法中使用的任何制剂，最初可以从体外和细胞培养测定中估计治疗有效剂量或剂量。例如，可以在动物模型中配制剂量以达到所需的浓度或滴度。这些信息可用于更准确地确定人体中的有效剂量。

[0347] 本文所述的治疗活性剂的毒性和治疗功效可通过体外、细胞培养物或实验动物中

的标准药学方法测定。从这些体外和细胞培养测定和动物研究中获得的数据可用于配制用于人的一系列剂量。剂量可根据使用的剂型和所用的给药途径而变化。确切的配方和剂量可以由个别医生根据患者的病情选择。(参见例如Fingl等人,1975,“治疗学的药理学基础”,第一章第一页)。

[0348] 可以单独调整剂量和间隔以提供足以诱导或抑制生物效应(最小有效浓度,MEC)的治疗活性剂的含量(例如血浆含量)。每种制剂的MEC都不同,但可以从体外数据估算。实现MEC所需的剂量取决于个体特征。检测分析可用于确定血浆浓度。

[0349] 根据待治疗病症的严重程度和反应性,给药可以是单次或多次给药,治疗过程持续数小时至数周或直至实现治愈或实现疾病状态的减轻。

[0350] 当然,给药组合物的量取决于所治疗的受试者、痛苦的严重程度、给药方式、处方医师的判断等。

[0351] 如果需要,本发明的一些实施例的单位剂型及/或多单位剂型可以在包装或分配器装置中呈现,例如FDA批准的试剂盒,其可以包含一种或多种多单位剂型或包含活性成分的根据本文所述的任何相应实施例的单位剂型。所述包装可以例如包括金属或塑料箔,例如泡罩包装。包装或分配器装置可附有给药说明。包装或分配器也可以通过与容器相关的指示来装配,所述指示由政府机构规定的形式来规定药品的制造、使用或销售,所述指示反映了所述机构批准的组合物形式或人或兽医管理。例如,这种指示可以是美国食品和药物管理局批准的用于处方药或批准的产品插页的卷标。包含本发明制剂的剂型也可以制备(例如如本文所述),置于合适的容器中,并标记用于治疗指定的病症,如本文进一步详述的。

[0352] 其他定义:

[0353] 本文中所用术语“多肽”是指包含通过肽键或其类似物(如本文所述)连接的至少4个氨基酸残基的聚合物,并且任选地仅通过肽键本身。在一些实施例中,多肽包含至少10个氨基酸残基或其类似物。在一些实施例中,多肽包含至少20个氨基酸残基或其类似物。在一些实施例中,多肽包含至少30个氨基酸残基或其类似物。在一些实施例中,多肽包含至少50个氨基酸残基或其类似物。本文中所用术语“多肽”包括天然多肽(例如,降解产物、合成的合成多肽及/或重组多肽),包括但不限于天然蛋白质、天然蛋白质的片段和天然蛋白质及/或其片段的同源物;以及肽模拟物(通常是合成的合成多肽)和作为多肽类似物的拟肽和半管状体,其可以具有例如使体内多肽更稳定或更能够渗透到细胞中的修饰。此类修饰包括但不限于N末端修饰、C末端修饰、肽键修饰、主链修饰和残基修饰。制备拟肽化合物的方法是本领域熟知的,并且例如在定量药物设计,C.A中有详细说明,拉姆斯登格德,章节17.2,Phcaplin Pergamon出版社(1992),其通过引用并入本文,如同在本文中完全阐述一样。在此提供了这方面的进一步细节。

[0354] 多肽内的肽键(-CO-NH-)可以被取代,例如,被N-甲基化的酰胺键(-N(CH_3)-CO-)、酯键(-C(=O)-O-)、酮亚甲基键(-CO-CH_2-)、亚磺酰基亚甲基键(-S(=O)-CH_2-)、α-氮杂键(-NH-N(R)-CO-),其中R是任何烷基(例如甲基)、胺键(-CH_2-NH-)、硫键(-CH_2-S-)、乙烯键(-CH_2-CH_2-)、羟基乙烯键(-CH(OH)-CH_2-)、硫代酰胺键(-CS)-NH-)、烯属双键(-CH=CH-)、氟化烯属双键(-CF=CH-)、反式酰胺键(-NH-CO-)、肽衍生物(-N(R)-CH_2-CO-),其中R是“正常”侧链,天然存在于碳原子上。

[0355] 这些修饰可以在沿多肽链的任何键上发生，甚至同时在几个(2-3)键处发生。

[0356] 天然芳香族氨基酸Trp、Tyr和Phe可以被非天然芳香族氨基酸取代，例如1,2,3,4-四氢异喹啉-3-羧酸(Tic)、萘基丙氨酸、Phe的环甲基化衍生物、Phe或O-甲基-Tyr的卤代衍生物。

[0357] 本发明的一些实施例的多肽(例如，本文所述的治疗活性剂及/或蛋白酶抑制剂)还可以包括一种或多种修饰的氨基酸或一种或多种非氨基酸单体(例如脂肪酸、复合碳水化合物等)。

[0358] 本文所用术语“氨基酸”或“胺基酸”应理解为包括20种天然存在的氨基酸；这些氨基酸经常在体内转译后修饰，包括例如羟脯氨酸、磷酸丝氨酸和磷酸苏氨酸；以及和其他不寻常的氨基酸，包括但不限于2-氨基己二酸、羟赖氨酸、异锁链素、正缬氨酸、正亮氨酸和鸟氨酸。此外，术语“氨基酸”包括D-和L-氨基酸。

[0359] 下面的表1和2列出了可以与本发明的一些实施例一起使用的天然存在的氨基酸(表1)和非常规或修饰的氨基酸(例如合成的，表2)。

[0360] 表1

[0361]

氨基酸	三字母缩写	单字母符号
丙氨酸	Ala	A
精氨酸	Arg	R
天冬酰胺	Asn	N
天冬氨酸	Asp	D
半胱氨酸	Cys	C

[0362]

谷氨酰胺	Gln	Q
谷氨酸	Glu	E
甘氨酸	Gly	G
组氨酸	His	H
异亮氨酸	Ile	I
亮氨酸	Leu	L
赖氨酸	Lys	K
蛋氨酸	Met	M
苯丙氨酸	Phe	F
脯氨酸	Pro	P
丝氨酸	Ser	S
苏氨酸	Thr	T
色氨酸	Trp	W
酪氨酸	Tyr	Y
缬氨酸	Val	V
任何如上氨基酸	Xaa	X

[0363] 表2

[0364]

非常规氨基酸	代码	非常规氨基酸	代码
鸟氨酸	Orn	羟脯氨酸	Hyp
α-氨基丁酸	Abu	氨基降冰片基甲酸甲酯	Norb
D-丙氨酸	Dala	氨基环丙烷羧酸	Cpro
D-精氨酸	Darg	N-（3-胍基丙基）甘氨酸	Narg
D-天冬酰胺	Dasn	N-（氨基甲酰基甲基）甘氨酸	Nasn

[0365]

非常规氨基酸	代码	非常规氨基酸	代码
D-天冬氨酸	Dasp	N-（羧甲基）甘氨酸	Nasp
D-半胱氨酸	Dcys	N-（硫代甲基）甘氨酸	Ncys
D-谷氨酰胺	Dgln	N-（2-氨基甲酰乙基）甘氨酸	Ngln
D-谷氨酸	Dglu	N-（2-羧乙基）甘氨酸	Nglu
D-组氨酸	Dhis	N-（咪唑基乙基）甘氨酸	Nhis
D-异亮氨酸	Dile	N-（1-甲基丙基）甘氨酸	Nile
D-亮氨酸	Dleu	N-（2-甲基丙基）甘氨酸	Nleu
D-赖氨酸	Dlys	N-（4-氨基丁基）甘氨酸	Nlys
D-蛋氨酸	Dmet	N-（2-甲硫基乙基）甘氨酸	Nmet
D-鸟氨酸	Dorn	N-（3-氨基丙基）甘氨酸	Norn
D-苯丙氨酸	Dphe	N-苄基甘氨酸	Nphe
D-脯氨酸	Dpro	N-（羟甲基）甘氨酸	Nser
D-丝氨酸	Dser	N-（1-羟基乙基）甘氨酸	Nthr
D-苏氨酸	Dthr	N-（3-吲哚基乙基）甘氨酸	Nhtrp
D-色氨酸	Dtrp	N-（对羟基苯基）甘氨酸	Ntyr
D-酪氨酸	Dtyr	N-（1-甲基乙基）甘氨酸	Nval
D-缬氨酸	Dval	N-甲基甘氨酸	Nmgly
D-N-甲基丙氨酸	Dnmala	L-N-甲基丙氨酸	Nmala
D-N-甲基精氨酸	Dnmarg	L-N-甲基精氨酸	Nmarg
D-N-甲基天冬酰胺	Dnmasn	L-N-甲基天冬酰胺	Nmasn

[0366]

非常规氨基酸	代码	非常规氨基酸	代码
D-N-甲基天冬氨酸	Dnmasp	L-N-甲基天冬氨酸	Nmasp
D-N-甲基半胱氨酸	Dnmcys	L-N-甲基半胱氨酸	Nmcys
D-N-甲基谷氨酰胺	Dnmgln	L-N-甲基谷氨酰胺	Nmgln
D-N-甲基谷氨酸	Dnmglu	L-N-甲基谷氨酸	Nmglu
D-N-甲基组氨酸	Dnmhis	L-N-甲基组氨酸	Nmhis
D-N-甲基异亮氨酸	Dnmile	L-N-甲基异亮氨酸	Nmile
D-N-甲基亮氨酸	Dnmleu	L-N-甲基亮氨酸	Nmleu
D-N-甲基赖氨酸	Dnmlys	L-N-甲基赖氨酸	Nmlys
D-N-甲基蛋氨酸	Dnmmet	L-N-甲基甲硫氨酸	Nmmet
D-N-甲基鸟氨酸	Dnmorn	L-N-甲基鸟氨酸	Nmorn
D-N-甲基苯丙氨酸	Dnmphe	L-N-甲基苯丙氨酸	Nmphe
D-N-甲基脯氨酸	Dnmpro	L-N-甲基脯氨酸	Nmpro
D-N 甲基丝氨酸	Dnmser	L-N-甲基丝氨酸	Nmser
D-N-甲基苏氨酸	Dnmthr	L-N-甲基苏氨酸	Nmthr
D-N-甲基色氨酸	Dnmtrp	L-N-甲基色氨酸	Nmtrp
D-N-甲基酪氨酸	Dnmtyr	L-N-甲基酪氨酸	Nmtyr
D-N 甲基缬氨酸	Dnmval	L-N-甲基缬氨酸	Nmval
L-正亮氨酸	Nle	L-N-甲基正亮氨酸	Nmnle
L-缬氨酸	Nva	L-N-甲基正缬氨酸	Nmnva
L-乙基甘氨酸	Etg	L-N-甲基乙基甘氨酸	Nmetg
L-叔丁基甘氨酸	Tbug	L-N-甲基-叔丁基甘氨酸	Nmtbug
L-高苯丙氨酸	Hphe	L-N-甲基高苯丙氨酸	Nmhphe
α-萘基丙氨酸	Anap	N-甲基α-萘基丙氨酸	Nmanap
青霉胺	Pen	N-甲基青霉胺	Nmpen

[0367]

非常规氨基酸	代码	非常规氨基酸	代码
γ-氨基丁酸	Gabu	N-甲基 γ-氨基丁酸	Nmgabu
环己基丙氨酸	Chexa	N-甲基环己基丙氨酸	Nmchexa
环戊基丙氨酸	Cpen	N-甲基环戊基丙氨酸	Nmcpen
α-氨基-α-甲基丁酸	Aabu	N-甲基α-氨基-α-甲基丁酸	Nmaabu
α-氨基异丁酸	Aib	N-甲基α-氨基异丁酸	Nmaib
D-α-甲基精氨酸	Dmarg	L-α-甲基精氨酸	Marg
D-α-甲基天冬酰胺	Dmasn	L-α-甲基天冬酰胺	Masn
D-α-甲基天冬氨酸	Dmasp	L-α-甲基天冬氨酸	Masp
D-α-甲基半胱氨酸	Dmcys	L-α-甲基半胱氨酸	Mcys
D-α-甲基谷氨酰胺	Dmgln	L-α-甲基谷氨酰胺	Mgln
D-α-甲基谷氨酸	Dmglu	L-α-甲基谷氨酸	Mglu
D-α-甲基组氨酸	Dmhis	L-α-甲基组氨酸	Mhis
D-α-甲基异亮氨酸	Dmile	L-α-甲基异亮氨酸	Mile
D-α-甲基亮氨酸	Dmleu	L-α-甲基亮氨酸	Mleu
D-α-甲基赖氨酸	Dmlys	L-α-甲基赖氨酸	Mlys
D-α-甲基蛋氨酸	Dmmet	L-α-甲基蛋氨酸	Mmet
D-α-甲基鸟氨酸	Dmorn	L-α-甲基鸟氨酸	Morn
D-α-甲基苯基丙氨酸	Dmphe	L-α-甲基苯基丙氨酸	Mphe
D-α-甲基脯氨酸	Dmpro	L-α-甲基脯氨酸	Mpro
D-α-甲基丝氨酸	Dmser	L-α-甲基丝氨酸	Mser
D-α-甲基苏氨酸	Dmthr	L-α-甲基苏氨酸	Mthr
D-α-甲基色氨酸	Dmtrp	L-α-甲基色氨酸	Mtrp

[0368]

非常规氨基酸	代码	非常规氨基酸	代码
D-α-甲基酪氨酸	Dmtyr	L-α-甲基酪氨酸	Mtyr
D-α-甲基缬氨酸	Dmval	L-α-甲基缬氨酸	Mval
N-环丁基甘氨酸	Ncbut	L-α-甲基正缬氨酸	Mnva
N-环庚基甘氨酸	Nchep	L-α-甲基乙基甘氨酸	Metg
N-环己基甘氨酸	Nchex	L-α-甲基-叔丁基甘氨酸	Mtbug
N-环癸基甘氨酸	Ncdec	L-α-甲基 - 高苯丙氨酸	Mhphe
N-环十二烷基甘氨酸	Ncdod	甲基-α-萘丙氨酸	Manap
N-环辛基甘氨酸	Ncoct	α-甲基青霉胺	Mpen
N-环丙基甘氨酸	Ncpro	α-甲基-γ-氨基丁酸	Mgabu
N-环十一烷基甘氨酸	Ncund	α-甲基-环己基丙氨酸	Mchexa
N-（2-氨基乙基）甘氨酸	Naeg	α-甲基-环戊基丙氨酸	Mcpen
N-(2,2-二苯基乙基)甘氨酸	Nbhm	N-（N-（2,2-二苯基乙基）氨基甲酰基甲基甘氨酸	Nnbhm
N-(3,3-二苯基丙基)甘氨酸	Nbhe	N-（N-（3,3-二苯基丙基）氨基甲酰基甲基甘氨酸	Nnbhe
1-羧基-1-(2,2-二苯	Nmbc	1,2,3,4-四氢异喹啉	Tic

[0369]

非常规氨基酸	代码	非常规氨基酸	代码
基乙基氨基）环丙烷		-3-羧酸	
磷酸丝氨酸	pSer	磷酸苏氨酸	pThr
磷酸化酪氨酸	pTyr	0-甲基酪氨酸	
2-氨基己二酸		羟赖氨酸	

[0370] (表2续)

[0371] 本发明的一些实施例的多肽(例如,本文所述的治疗活性剂及/或蛋白酶抑制剂)优选以线性形式使用,但是应当理解,在环化不严重干扰多肽特征的情况下,也可以使用多肽的环状形式。

[0372] 在本文所述任一个实施例的一些实施例中,多肽是水溶性的。

[0373] 本文中所用术语“水溶性”是指在pH值为7的水溶液中具有至少1克/升溶解度的化合物。

[0374] 水溶性多肽优选包括一种或多种非天然或天然极性氨基酸,包括但不限于丝氨酸和苏氨酸,它们由于其含羟基侧链而能够增加多肽水溶性。任选地,选择多肽的同源物以便比亲本多肽更易溶于水,例如,通过用极性氨基酸取代多肽中的一个或多个氨基酸。

[0375] 本发明的一些实施例的多肽(例如,本文所述的治疗活性剂和/或蛋白酶抑制剂)可以通过肽合成领域的技术人员已知的任何技术合成。对于固相肽合成,许多技术的总结可以在J.M.Stewart和J.D.Young,固相肽合成,W.H.Freeman有限公司(旧金山),1963及J.Meienhofer,荷尔蒙蛋白质和多肽,卷2,第46页,学术出版社(纽约),1973年、对于经典的溶液合成,参见G.Schroder和K.Lupke,多肽期刊,卷1,学术出版社(纽约),1965年。

[0376] 通常,这些方法包括将一个或多个氨基酸或适当保护的氨基酸顺序加入增长的多肽链中。通常,第一个氨基酸的氨基或羧基被合适的保护基保护。然后,在适于形成酰胺键的条件下,通过在具有适当保护的互补(氨基或羧基)基团的序列中加入下一个氨基酸,将保护的或衍生的氨基酸连接到惰性固体载体上或用于溶液中。然后从所述新添加的氨基酸残基中除去保护基团,然后加入下一个氨基酸(适当保护的),等等。在所有所需氨基酸以适当的顺序连接后,依次或同时除去任何剩余的保护基团(和任何固体支持物),得到最终的多肽化合物。通过对上述一般方法的简单修改,可以一次向生长链中添加多于一个氨基酸,例如通过将受保护的三肽与适当保护的二肽偶联(在不使手性中心外消旋的条件下),在脱保护后形成五肽等等。肽合成的进一步描述公开于美国专利号US 6,472,505。

[0377] 制备本发明一些实施例的多肽化合物(例如,本文所述的治疗活性剂及/或蛋白酶抑制剂)的优选方法包括固相肽合成。

[0378] Anderson等人描述了大规模多肽合成。[生物聚合物2000;55:227-250]。

[0379] 本文中,给定多肽的“同源物”是指与给定多肽表现出至少80%同源性,优选至少90%同源性,更优选至少95%同源性,更优选至少98%同源性的多肽。在一些实施例中,给定多肽的同源物进一步与给定多肽共享治疗活性。同源性百分比是指第一多肽序列中与第一多肽所比较的第二多肽序列的相应残基匹配的氨基酸残基的百分比。通常,比对多肽以

产生最大同源性。本领域已知多种策略用于进行氨基酸或核苷酸序列的比较以评估同一性程度，包括例如手动比对、计算器辅助序列比对及其组合。用于执行序列比对的许多算法(通常是计算器实现的)可广泛获得，或者可由本领域技术人员产生。代表性算法包括例如Smith和Waterman的局部同源性算法(Adv.Appl.Math，1981，2:482)；Needleman和Wunsch的同源性比对算法(J.Mol.Biol，1970，48:443)Pearson和Lipman的相似性方法(Proc.Natl.Acad.Sci，(USA)，1988，85:2444)；及/或通过这些算法的计算器化实现(例如，威斯康星遗传学软件包释出版本7.0，遗传学计算器组，575Science Dr.，Madison，Wis，GAP，BESTFIT，FASTA和TFASTA)。包含这些算法的随时可用的计算器程序包括例如BLASTN，BLASTP，Gapped BLAST，PILEUP，CLUSTALW等。当使用BLAST和Gapped BLAST程序时，可以使用各个程序的默认参数。或者，从业者可以根据他或她的实验及/或其他要求使用非默认参数(例如，参见网站www.ncbi.nlm.nih.gov)。

[0380] 预期在本申请成熟的专利期间，将开发许多相关的治疗活性剂和治疗活性剂的许多相关的病症治疗，以及术语“治疗活性剂”和“可治疗的病症”的范围。“治疗活性剂”旨在作为包括所有这些新技术的先驱。

[0381] 如本文所用的术语“约”或"大约"是指±10％。

[0382] 如本文中所用术语“包括(comprises)”、“包括(comprising)”、“包括(includes)”、“包含(including)”、“具有(having)”及其词形变化是指“包括但不限于”。

[0383] 如本文中所用术语「由...组成(consisting of)」意指「包括并且限于」。.

[0384] 如本文中所用术语「本质上由.....组成」指的是组成物、方法或可包括额外的成分和/或步骤，但仅当额外的成分和/或步骤不实质上改变所要求保护的组成或方法的基本和新颖特性。

[0385] 本文所使用的单数型式“一”、“一个”及“至少一”包括复数引用，除非上下文另有明确规定。例如，术语“一化合物”或“至少一种化合物”可以包括多个化合物，包括其混合物。

[0386] 在整个本申请中，本发明的各种实施例可以以一个范围的型式存在。应当理解，以一范围型式的描述仅仅是因为方便及简洁，不应理解为对本发明范围的硬性限制。因此，应当认为所述的范围描述已经具体公开所有可能的子范围以及该范围内的单一数值。例如，应当认为从1到6的范围描述已经具体公开子范围，例如从1到3，从1到4，从1到5，从2到4，从2到6，从3到6等，以及所数范围内的单一数字，例如1、2、3、4、5及6，此不管范围为何皆适用。

[0387] 每当在本文中指出数值范围，是指包括所指范围内的任何引用的数字(分数或整数)。术语，第一指示数字及第二指示数字"之间的范围”及第一指示数字"到”第二指示数字"的范围"在本文中可互换，并指包括第一及第二指示数字，及其间的所有分数及整数。

[0388] 如本文所用的术语「方法(method)」指的是用于完成一特定任务的方式(manner)，手段(means)，技术(technique)和程序(procedures)，包括但不限于，那些方式，手段，技术和程序，其是已知的，或是从已知的方式，手段，技术或程序很容易地被化学，药理，生物，生化及医学领域从业者所开发。

[0389] 如本文所用术语“治疗”包括消除、基本上抑制、减缓或逆转病症的进展，基本上改善病症的临床或美学症状或基本上防止病症的临床或审美观的症状的出现。

[0390] 可以理解，本发明中的特定特征，为清楚起见，在分开的实施例的内文中描述，也

可以在单一实施例的组合中提供。相反地，本发明中，为简洁起见，在单一实施例的内文中所描述的各种特征，也可以分开地、或者以任何合适的子组合、或者在适用于本发明的任何其他描述的实施例中提供。在各种实施例的内文中所描述的特定特征，并不被认为是那些实施方案的必要特征，除非所述实施例没有那些元素就不起作用。

[0391] 如上所述和如下面的权利要求部分所要求保护的本发明的各种实施例和目的在以下实施例中得到实验支持。

[0392] 实验例

[0393] 现在参考以下实验例，其与以上叙述共同以非限制性方式说明本发明的一些实施方案。

[0394] 材料

[0395] 从Alfa-Aesar取得的8-氨基辛酸。

[0396] 从Merck取得的硬脂酸镁。

[0397] 从Alfa-Aesar取得的O-乙酰基水杨酰氯。

[0398] 从BBI溶液公司取得的大豆胰蛋白酶抑制剂(SBTI)。

[0399] 从Bachem购买特立帕肽。

[0400] 通过使O-乙酰基水杨酰氯与8-氨基辛酸反应制备SNAC(8-N-(2-羟基苯甲酰基)氨基辛酸钠)。

[0401] 实验例1

[0402] 多单位制剂对药物代谢动力学可变性的影响

[0403] 进行I期药物代谢动力学研究以评估多单位口服制剂副甲状腺激素(PTH)对药物代谢动力学可变性的影响。

[0404] 单一单位制剂由PTH(1-34)(0.69毫克或2.07毫克)、SNAC(8-N-(2-羟基苯甲酰基)氨基辛酸钠)，大豆胰蛋白酶抑制剂(SBTI)和少量硬脂酸镁组成片剂的一种形式。

[0405] 2.07毫克PTH(1-34)的多单位制剂由0.69毫克PTH(1-34)的3个单一单位制剂(片剂)组成。0.69毫克PTH(1-34)的多单位制剂由0.69毫克PTH(1-34)的一单一单位制剂组成，分成4个相似的部分。

[0406] 所述研究对10名健康白人男性志愿者进行，他们分别接受两剂(一剂含0.69毫克的PTH(1-34)和一剂含2.07毫克的PTH(1-34))的重组PTH多单位口服制剂(1-34)(特立帕肽)和PTH(1-34)的单一单位口服制剂，以及20微克PTH(1-34)(Forteo®的)的商业皮下注射。所述研究包括筛查、治疗和随访阶段。

[0407] 在指定的时间点采集用于测定PTH(1-34)血浆浓度的血液样品。通过直接静脉穿刺或通过留置静脉内插管抽血。无论何时进行后者，每次取样后用1.5ml生理盐水冲洗插管。此外，为了避免样品稀释，在下一个样品之前抽取1毫升血液并丢弃(只要插管就位)。将用于药物代谢动力学测定的每种血液样品收集到含有EDTA(乙二胺四乙酸)的单管中并置于冰上。从收集开始到血浆分离，将样品保持在冰上不超过15分钟。将血浆样品转移到适当标记的聚丙烯管中并在约-20℃下储存，直至运送到经认证的生物分析实验室以定量PTH(1-34)浓度。

[0408] 表3:口服或皮下PTH(1-34)给药后的最大血浆浓度(Cmax)和最大血浆浓度的时间(Tmax)

[0409]

经测试的PTH制剂(1-34)	受试者编号	Cmax（皮克/毫升）	Tmax（分钟）	Cmax CV（%）
皮下注射	10	184.2 ± 26.3	16 ± 1.8	45.2
0.69毫克-口服单一单位	10	130.5 ± 56	14 ± 1.4	135.5
0.69毫克-口服多单位	10	107 ± 26.6	16 ± 1.2	78.5
2.07毫克-口服单一单位	10	342.6 ± 67.7	20 ± 1.9	62.5
2.07毫克-口服多单位	10	235.6 ± 36.1	16.5 ± 1.2	48.4

[0410] Cmax CV(%)-不同受试者的Cmax含量之间的变异系数。Cmax和Tmax数据表示为平均值±标准误差。

[0411] 如表3和图1A和图1B所示,0.69毫克PTH(1-34)的单一单位口服制剂表现出相对大的受试者间变异性,不同志愿者的Cmax含量之间的变异系数(CV%)为135.5%,而多单位口服0.69毫克PTH(1-34)的制剂表现出降低的受试者间变异性,变异系数(CV%)为78.5%。

[0412] 如表3和图2A和图2B所示,在2.07毫克PTH(1-34)的剂量下,单一单位口服制剂在不同志愿者的Cmax含量之间表现出62.5%的变异系数(CV%),而多单位口服制剂表现出降低的受试者间可变性,变异系数(CV%)为48.4%。

[0413] 如表3和如图3A和图3B所示,由2.07毫克的PTH(1-34)的多单位口服制剂表现出的Cmax含量之间的受试者间变异性非常接近于PTH(1-34)的商业可注射制剂所显示的。此外,两种制剂的平均Cmax含量相似。

[0414] 如图3B中进一步所示,多单位口服制剂的药物代谢动力学特征为通过血浆中相对短暂存在PTH(1-34)(与注射后PTH(1-34)相比)来表示(图3A))。这种药物代谢动力学特征可以增强口服给予的副甲状腺激素的合成代谢作用。

[0415] 多单位制剂还降低了受试者间可变性的总药物暴露,如曲线下面积(AUC)所确定(数据未显示)。

[0416] 这些结果表明,多单位口服制剂可以降低吸收的高度可变性,这在以低生物利用度为特征的药物中是常见的。

[0417] 实验例2

[0418] 多单位制剂对副甲状腺激素(PTH)药物代谢动力学和药效学的影响

[0419] 进行Ib期药物代谢动力学研究以进一步评估副甲状腺激素(PTH)的多单位口服制剂对药物代谢动力学可变性和生物利用率的影响,以及药效学效应如血清钙含量的增加。

[0420] 制备1.5毫克重组PTH(1-34)(特立帕肽)的多单位制剂,其由2片0.75毫克或3片0.5毫克或3片组成。1片1.5毫克特立帕肽作为对照剂量。每片由PTH(1-34)(指定量)、SNAC(8-N-(2-羟基苯甲酰基)氨基辛酸钠)、大豆胰蛋白酶抑制剂(SBTI)和少量硬脂酸镁组成,

全部测试的片剂由相同的制剂混合物制备。

[0421] 所述研究是针对健康的(通过病史、体格检查、生命体征、心电图和检测时的实验室检查确定)非吸烟男性志愿者进行的,年龄18-50岁,体重指数为18-30千克/米平方,血红蛋白含量高于12.5克/分升,阴性血清学为对HIV呈现阴性血清,乙型肝炎和丙型肝炎、血压水平不具临床意义,血液学、化学和尿液分析值不具临床意义或根据医生的判断不反映医学状况,这可能会混淆研究结果或通过参与研究对受试者造成额外风险。受感染的受试者;已知过敏或对研究治疗或研究程序(包括大豆或乳制品)成分的敏感性、既往尿石病、药物或酒精滥用史、滥用药物的阳性尿液筛查结果、上个月内用处方药或研究产品治疗临床诊断为可能干扰患者研究参与的精神疾病、已知或怀疑会增加与研究药物相关的不良反应风险的病史、或被认为干扰评估研究药物安全性或有效性的并发治疗或慢性疾病,被排除在研究之外。

[0422] 在给药后0、10、15、20、30、45、60、75、90、105、120、180、240和300分钟的时间点采集用于测定PTH(1-34)血浆浓度的血液样品,根据实验例1中描述的程序。

[0423] 使用PTH1-34免疫测定法(免疫诊断系统,UK)分析血浆样品中的PTH(1-34)含量。通过哈达萨医疗中心临床实验室分析相同血液样品的血清钙和白蛋白调节的血清钙的含量。

[0424] 如图4所示,每种测试制剂的特征在于口服后快速吸收和消除PTH(1-34)(特征在于Tmax为15-30分钟),其中生物利用率随着给药制剂的单位数量的增加而增加。

[0425] 如下表4所示,给药后PTH作用于全身,以曲线下面积(AUC)测量,与给药单位的数量强烈相关。如其中进一步显示的,制剂的最大血浆浓度(Cmax)也与给药单位的数量强烈相关。三单位制剂的Cmax和AUC相对于单一单位制剂的Cmax和AUC的在统计学上的增加是显着的(分别为p=0.005和p=0.01)。

[0426] 这些结果表明,制剂中多个单元的存在增加了口服给药时的肽的生物利用率。

[0427] 表4:具有一个、两个或三个单位的制剂口服PTH(1-34)给药后的最大PTH血浆浓度(Cmax)、PTH的总接触量(AUC)以及血清钙浓度的增加。

[0428]

制剂(1.5 毫克 PTH)	Cmax (皮克/毫升)	Cmax CV (%)	AUC (皮克*分钟/毫升)	血清钙增加 (毫克/分升)
单一单位 (1.5 毫克)	145.1 ± 56	123	3481.2 ± 1843	0.07 ± 0.33
两个单位(每单位 0.75 毫克)	374.9 ± 108	91	7976 ± 2556	0.12 ± 0.21
三个单位 (每单位 0.5 毫克)	480.8 ± 101	67	11369.4 ± 3719	0.32 ± 0.33

[0429] Cmax CV(%)-不同受试者的Cmax含量之间的变异系数。

[0430] Cmax、AUC和血清钙数据的表示为平均值±标准误差。

[0431] 如表4中进一步所示，最大血浆浓度的变异系数(Cmax CV)随施用单位数量的增加而降低。

[0432] 这些结果表示制剂中存在多个单元降低了吸收变异性(根据实施例1中给出的结果)。

[0433] 如图5和表4中所示，(白蛋白调整的)血清钙含量的最大增加(相对于基线)与制剂中的单位数相关，PTH(1-34)的三单位口服制剂相对地比单一单位口服制剂更有效地增强血清钙含量的最大相对增加。

[0434] 这些结果表明，与多单位制剂相关的绝对生物利用度的显着增强与药效学效力的相应增强相关。

[0435] 总之，上述结果表明，在如本文所述的制剂中将一剂治疗剂分成多单位形式可以在相当程度上降低可变性并在很大程度上提高绝对生物利用率和药效学效力，其以相对可预测的方式与配方中的单位数量直接相关。

[0436] 可变性的降低和生物利用率(和药效学效力)的增加克服了口服递送生物药物的两个主要障碍。

[0437] 实验例3

[0438] 多单位制剂对药物代谢动力学可变性的影响

[0439] 进行I期药物代谢动力学研究以评估副甲状腺激素(PTH)的多单位口服制剂对药代动力学变异性和/或药效学效应如血清钙含量增加的影响。

[0440] 制备2毫克重组PTH(1-34)(特立帕肽)的多单位制剂，其由4片组成，每片由0.5毫克PTH(1-34)、SNAC(8-N-(2-羟基苯甲酰基)钠组成)氨基辛酸盐)、大豆胰蛋白酶抑制剂(SBTI)和少量硬脂酸镁所构成。为了比较，制备具有与多单元制剂相同组成的单一单位制剂(包括2毫克PTH(1-34)，但是以单一片剂的形式。

[0441] 此研究对10名健康白人男性志愿者进行，他们接受一剂PTH(1-34)的多单位口服制剂，剂量与PTH(1-34)的单一单位口服制剂相同。该研究包括检测、治疗和追踪阶段。

[0442] 用于测定PTH(1-34)血浆浓度的血液样品在口服后的0、10、15、20、30、45、60、75、90、105、120、180、240和300分钟的时间点进行。通过直接静脉穿刺或通过留置静脉插管抽取血液，并根据实验例1及/或实验例2中描述的程序获得血浆样品。血浆样品中的PTH(1-34)浓度及/或血清钙含量被通过认证的生物分析实验室确定(例如，如实验例1及/或实验例2中所述)。

[0443] 药物代谢动力学可变性任选地量化为不同志愿者之间的Cmax及/或Tmax标准误差及/或变异系数(例如，如实验例1及/或实验例2中所述)。生物利用率任选地定量为Cmax及/或AUC(例如，如实验例2中所述)。药效学效力任选地定量为(白蛋白调节的)血清钙含量的最大增加(相对于基线)(例如，如实验例2中所述)。

[0444] 虽然本发明结合其具体实施例而被描述，显而易见的是，许多替代、修改及变化对于那些本领域的技术人员将是显而易见的。因此，其意在包括落入所附权利要求书的范围内的所有替代、修改及变化。

[0445] 在本说明书中提及的所有出版物、专利及专利申请以其整体在此通过引用并入本说明书中。其程度如同各单独的出版物、专利或专利申请被具体及单独地指明而通过引用

并入本文中。此外，所引用的或指出的任何参考文献不应被解释为承认这些参考文献可作为本发明的现有技术。本申请中标题部分在本文中用于使本说明书容易理解，而不应被解释为必要的限制。

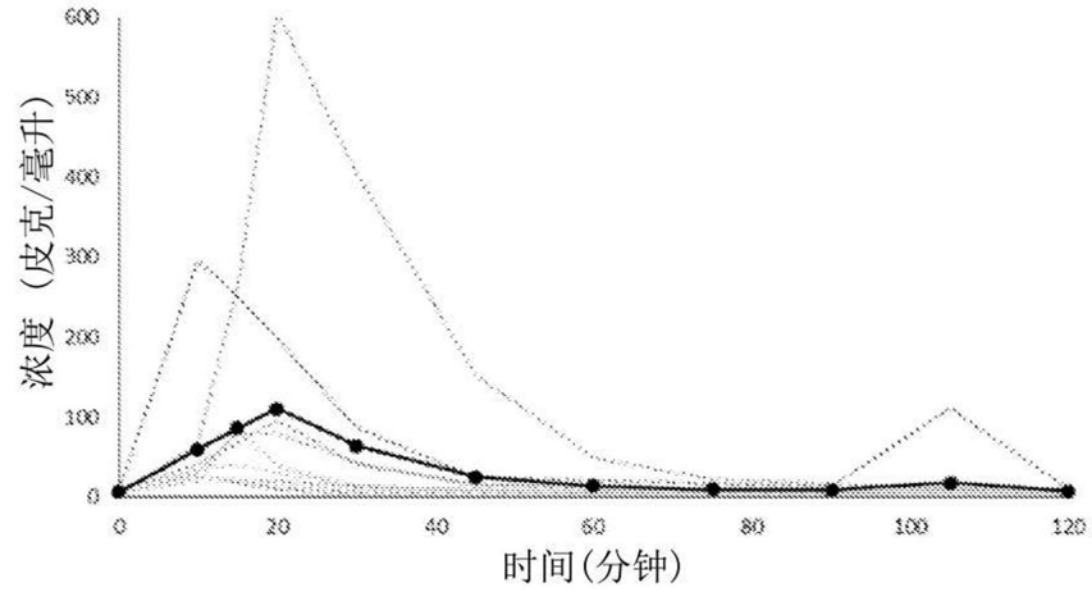

浓度（皮克/毫升）
600
500
400
300
200
100
0
0
20
40
60
80
100
120
时间(分钟)

图1A

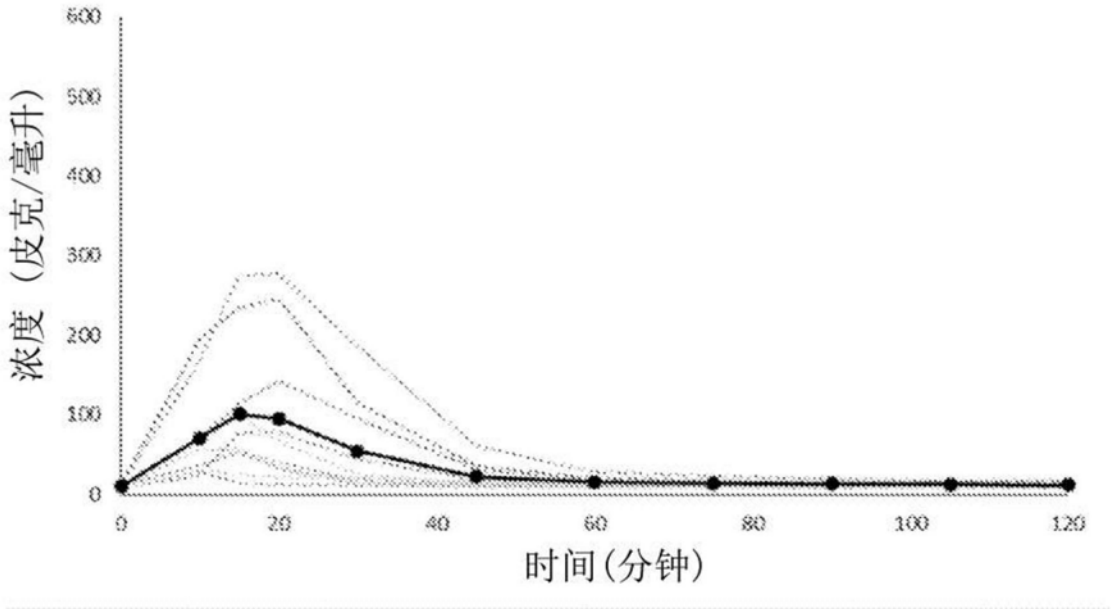

浓度（皮克/毫升）
600
500
400
300
200
100
0
0
20
40
60
80
100
120
时间(分钟)

图1B

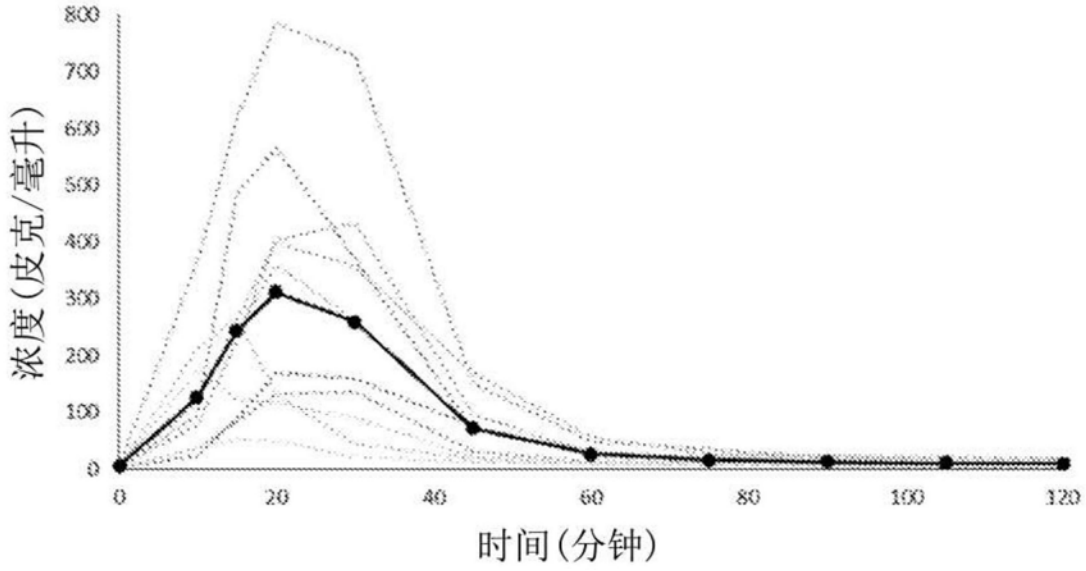

浓度(皮克/毫升)
800
700
600
500
400
300
200
100
0
0
20
40
60
80
100
120
时间(分钟)

图2A

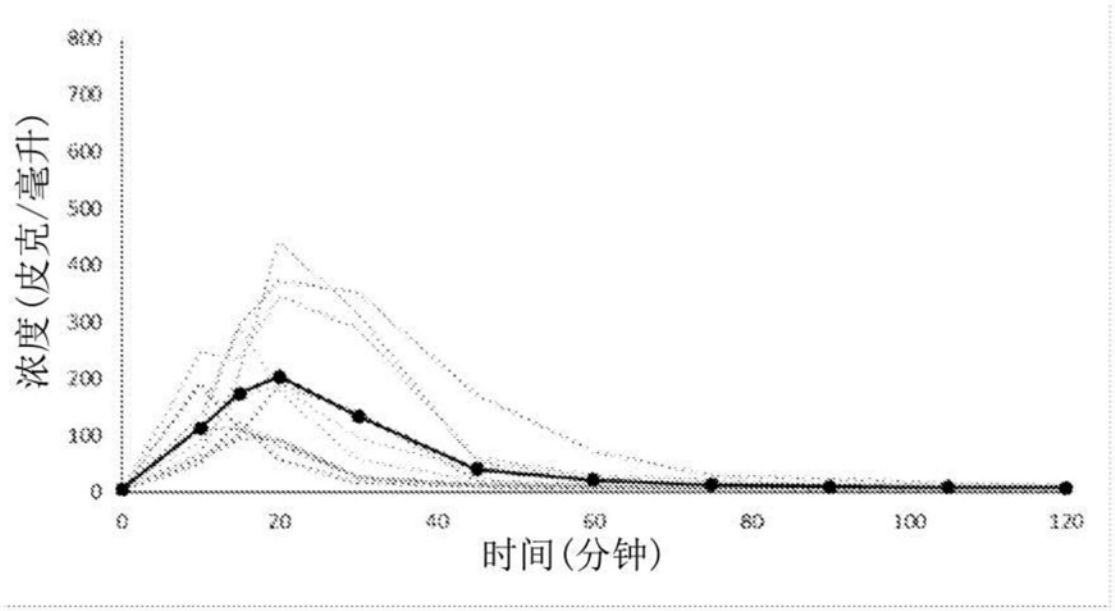

浓度(皮克/毫升)
800
700
600
500
400
300
200
100
0
0
20
40
60
80
100
120
时间(分钟)

图2B

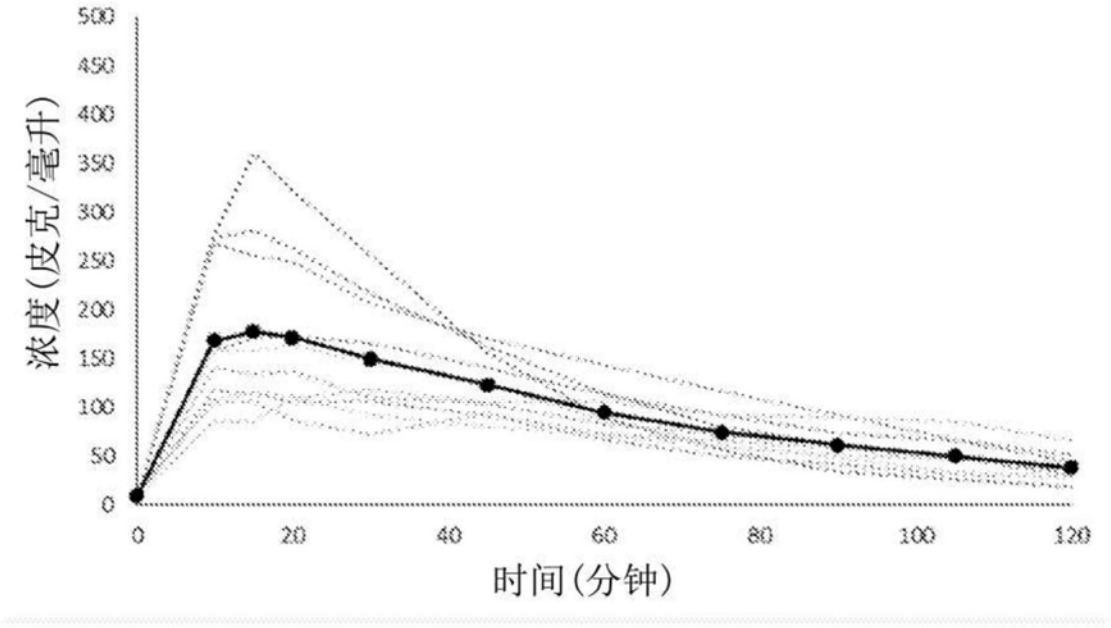

浓度(皮克/毫升)
500
450
400
350
300
250
200
150
100
50
0
0
20
40
60
80
100
120
时间(分钟)

图3A

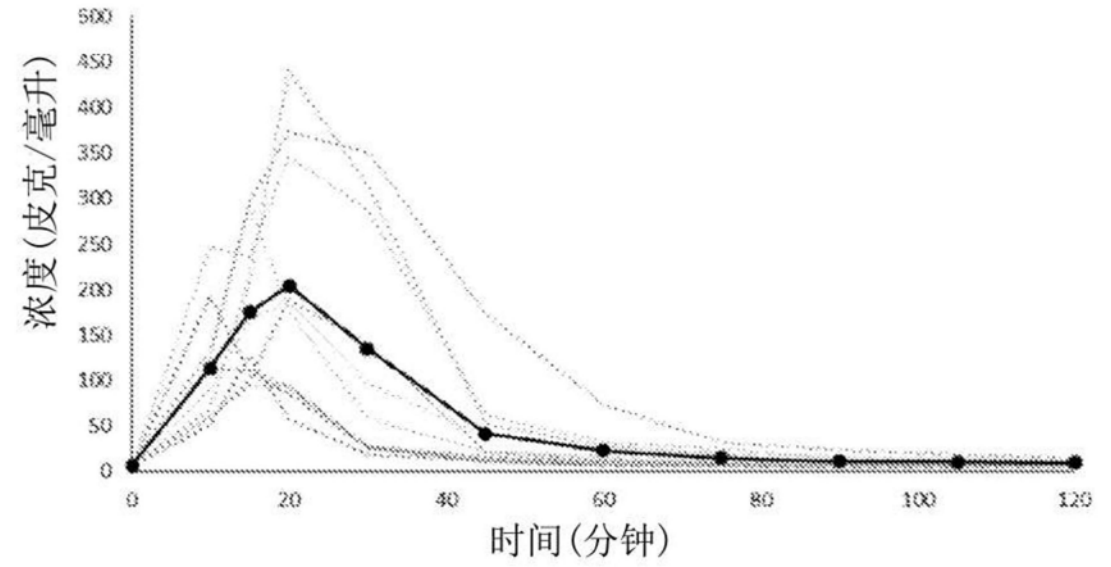

浓度(皮克/毫升)
500
450
400
350
300
250
200
150
100
50
0
0
20
40
60
80
100
120
时间(分钟)

图3B

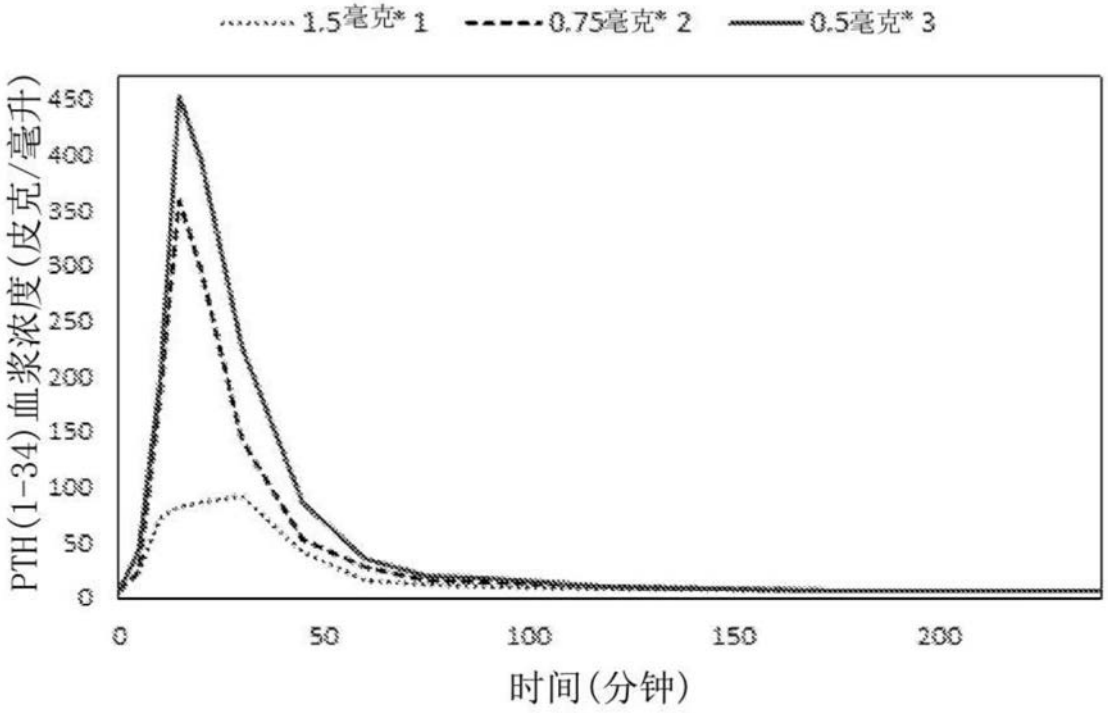

1.5毫克*1
0.75毫克*2
0.5毫克*3
PTH(1-34)血浆浓度(皮克/毫升)
0
50
100
150
200
250
300
350
400
450
0
50
100
150
200
时间(分钟)

图4

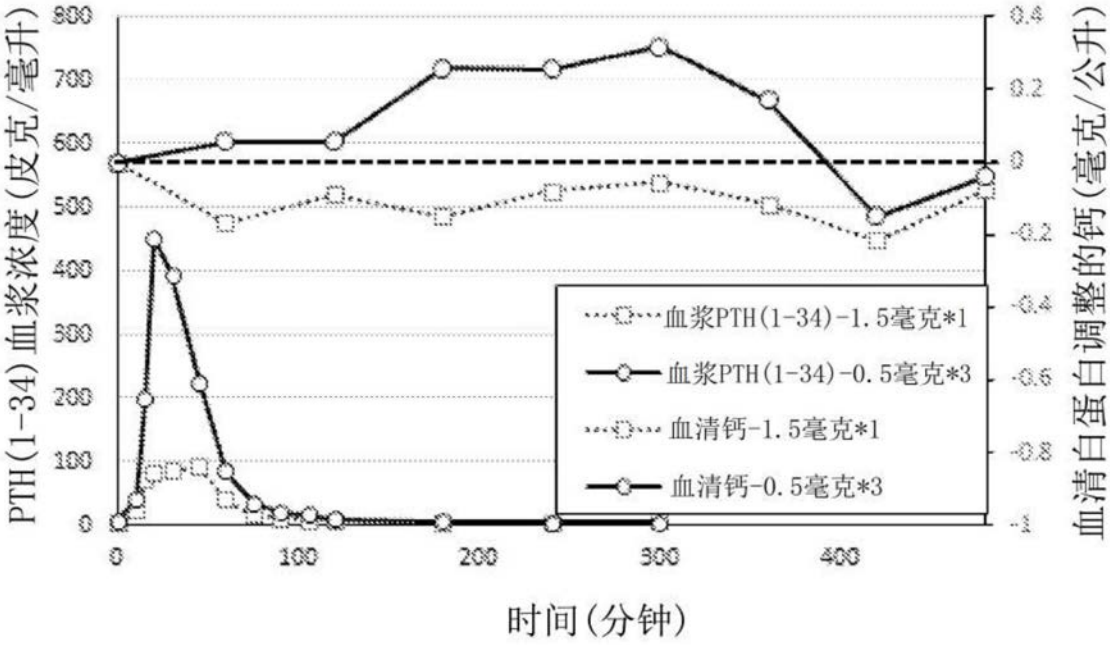

PTH(1-34)血浆浓度(皮克/毫升)
0
100
200
300
400
500
600
700
800
0
100
200
300
400
时间(分钟)
血清白蛋白调整的钙(毫克/公升)
0.4
0.2
0
-0.2
-0.4
-0.6
-0.8
-1
血浆PTH(1-34)-1.5毫克*1
血浆PTH(1-34)-0.5毫克*3
血清钙-1.5毫克*1
血清钙-0.5毫克*3

图5